

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 108

Asthme et Glandes Endocrines La Thyroïde en particulier

Essai physiopathologique, clinique et thérapeutique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 2 Juin, 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Louis-Edmond MOUNIER-KUHN

Interne des Hôpitaux

Né à St-JEAN-DE-1-UZ (Basses-Pyrénées), le 6 Septembre 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1926

ASTHME ET GLANDES ENDOCRINES,
LA THYROÏDE EN PARTICULIER

Essai physiopathologique, clinique et thérapeutique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 108

Asthme et Glandes Endocrines La Thyroïde en particulier

Essai physiopathologique, clinique et thérapeutique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 2 Juin 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Louis-Edmond MOUNIER-KUHN

Interne des Hôpitaux

Né à St-JEAN-DE-LUZ (Basses-Pyrénées), le 6 Septembre 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M H HUGOUNENQ.
 Doyen M J. LEPINE.
 Assesseur M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
	ROQUE
Cliniques chirurgicales	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements.....	COMMANDEUR
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants.....	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes.....	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	NOVE-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	CLUZET
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	BRETIN
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	PAVIOU
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	ARLOING (F.)
Médecine légale	MARTIN (Etienne)
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	PIC
Pharmacologie	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Stomatologie	TELLIER
--------------------	---------

AGRÉGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
TIEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX		NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COLLET, président; ARLOING, assesseur:

SAVY et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

PIERRE MOUNIER

Commandant au 22^e Régiment d'Infanterie

ET DE MON ONCLE

MAURICE KÜHN

Sous-Lieutenant au 7^e Régiment de Génie

Morts pour la France

A l'âge où l'adolescent cherche un guide et une foi, ils m'ont enseigné un idéal de devoir et de sacrifice dont je voudrais être digne.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-J. COLLET

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury de Thèse. Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude pour les éclaircissements qu'il nous a apportés dans les quelques circonstances où il nous a été donné d'entendre son enseignement.

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR FERNAND ARLOING

Après nous avoir accueilli dans son Laboratoire, il a bien voulu s'intéresser à nos expériences et nous a prodigué ses conseils avec une bienveillance affectueuse qui nous a encouragé dans nos recherches. Qu'il trouve ici un gage de notre reconnaissance.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAVY

Au cours d'un semestre dans son service, il nous a fait profiter de son expérience qui n'a jamais été égoïste. Il nous a donné, avec largesse, de précieuses leçons cliniques dont nous sentons mieux chaque jour l'incalculable valeur. Nous ne les oublierons pas.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER

Nous avons eu l'honneur de passer nos premiers mois d'Internat auprès de lui. Il nous a beaucoup appris. Sa parole attrayante nous a enseigné à nous intéresser au malade, à nous adresser à lui, et à user, envers lui, de ressources qui ne sont inscrites dans aucun Formulaire. Qu'il en soit remercié, ainsi que de tout ce qu'il a fait pour nous depuis.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DURAND.

Externat :

M. LE PROFESSEUR TIXIER.

M. LE PROFESSEUR NICOLAS.

M. LE PROFESSEUR P. COURMONT.

M. LE PROFESSEUR TEISSIER.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAVY.

M. LE DOCTEUR GONNET.

Internat :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER.

M. LE DOCTEUR MOLIN.

M. LE PROFESSEUR LANNOIS.

M. LE DOCTEUR DELORE.

M. LE DOCTEUR REBATTU.

M. LE PROFESSEUR ROLLET.

AVANT - PROPOS

Le coup d'œil que chacun jette en arrière à certains termes de son évolution est parfois embué d'un peu de mélancolie. N'est-il pas habituel de constater, faisant la synthèse d'une période de quelques années, combien les circonstances se montrent toutes-puissantes, et combien peu de nos désirs, peu de nos aspirations ont vu le jour, peu d'actes de notre volonté ont été réalisés. Et pourtant, il nous faut reconnaître que, s'il ne fut pas toujours convenu que nous aurions l'honneur de faire nos études médicales, en revanche, dès le premier jour de ces études, une décision presque inconsciente fut prise, fixant que nous terminerions cette étape par quelque recherche sur l'Asthme. L'intérêt qu'éveille cette singulière maladie que nous ne connaissons guère mieux que Galien ou qu'Arétée, peut-être aussi quelques raisons personnelles, furent à la base de cette décision... Mais aujourd'hui qu'une orientation certaine nous a mené à ce que l'on est convenu d'appeler « la spécialité », œil où oreille, nous cherchions, avec un peu d'embarras, à justifier le choix de ce sujet qui constitue une infraction aux coutumes consacrées, lorsque le hasard de recherches bibliographiques est venu faciliter notre tâche.

Il s'agit d'une « lecture » faite en 1921 devant une Société médicale américaine par M. William V. P. Garretson, M. D. L'auteur, chef des services de neuro-psychiatrie du Manhattan State Hospital, proteste avec énergie contre le qualificatif de spécialiste qu'on lui avait décerné ; il assure que toute limitation des connaissances médicales est une mauvaise chose, et il conclut : « Specialism too frequently creates tubular vision, a narrowing of perspective and limitation of study to that special part of the anatomy embraced by the particular specialty. The successful diagnostician must know how to interpret disturbed physiology, which is quite impossible without a thorough knowledge of the functions of the endocrines ». Et il ajoute encore, ce qui concerne plus particulièrement le point de vue d'où nous avons envisagé l'asthme : « we must all be endocrinologists to practise successfully the art of healing which is our paramount function ».

Plus près de nous, faut-il rappeler le magistral rapport que M. Halphen a présenté au Congrès français d'Oto-Rhino-Laryngologie en octobre 1925 sur « Les phénomènes sympathiques en rhinologie », rapport au cours duquel, étudiant l'état du système sympathique dans le coryza spasmodique, si proche parent de l'asthme, il ne cesse faire intervenir les glandes endocrines, l'état humoral, les interactions entre sympathique et endocrines.

« ASTHME ET GLANDES ENDOCRINES », ce titre peut paraître n'apporter rien de bien nouveau. On sait depuis près de vingt ans que l'asthme peut éclore sur un terrain dysendocrinien et que l'opothérapie peut guérir certains asthmatiques. En réalité, ainsi que nous avons pu nous en assurer, non seulement il n'existe aucune revue d'ensemble sur ce sujet, mais la plupart des thèses ou des travaux français sur l'asthme parus dans ces dernières années semblent ignorer le facteur endocrinien. Les traités eux-mêmes sont muets ou presque et il faut arriver à Janvier 1926 pour voir, dans la deuxième édition du Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique, MM. Le Noir et Jacquelin faire une longue mention des facteurs endocriniens et apprécier leur rôle dans l'asthme.

A vrai dire, les recherches qui avaient amené, dès 1908, Léopold Lévi avec H. de Rothschild à la conception de l'asthme endocrinique et qui eussent pu être si fécondes, sont restées lettre morte. D'autre part, depuis lors, des notions nouvelles, celle de l'anaphylaxie et celle du déséquilibre du système neuro-végétatif, pour nous en tenir aux deux principales, ont été vulgarisées et ont permis d'envisager le problème de l'asthme sous un angle nouveau.

Toutes ces raisons nous ont paru justifier l'essai de mise au point que nous avons entrepris sur les conseils de notre maître, M. le Docteur V. Cordier. Nous espérons apporter, dans ce modeste travail, sinon des idées nouvelles et des faits entièrement nouveaux, du moins une synthèse à peu près complète de tout ce qui a été écrit sur ce sujet, et la contribution de quelques obser-

ventions personnelles. Nous espérons ainsi faciliter le travail de ceux qui, après nous, avec des moyens d'investigation clinique plus délicats, des concepts pathogéniques plus élagués, auront le dessein d'aborder le nœud même du problème : Le Terrain dans l'asthme.

*
* *

Ce travail a été divisé en trois parties.

Après une Introduction qui est une tentative de synthèse des idées actuelles sur l'asthme confrontées avec l'enseignement du passé, la première partie est exclusivement clinique. Le rôle que chaque glande vasculaire sanguine paraît avoir dans la constitution du terrain ou dans la production du paroxysme asthmatique est étudié dans un chapitre : la thyroïde d'abord, l'ovaire ensuite, puis les parathyroïdes, les surrénales, l'hypophyse, etc...

Dans une seconde partie sont rapportés les résultats de quelques expériences que nous avons pratiquées sur le cobaye.

Dans la troisième partie, enfin, sont exposées les conclusions thérapeutiques que l'on peut déduire de la clinique et de l'expérimentation.

Il nous paraît utile de faire ici deux remarques d'ordre d'ailleurs différent. On pourra s'étonner de ne pas voir figurer parmi les glandes endocrines le foie. Ce n'est pas un oubli, mais l'importance de l'insuffisance hépatique dans la genèse du terrain asthmatique a déjà été mise en lumière par de très nombreux observateurs ; en outre, reprendre cette étude nous eût entraî-

né, sans l'excuse de la moindre notion nouvelle, à outrepasser considérablement les limites que nous nous étions fixé pour ce travail.

En second lieu, si nous ne parlons le plus souvent que de l'asthme bronchique classique, tout ce que nous en dirons vaut aussi pour « l'asthme nasal » (Lermoyez), pour le coryza spasmodique. Il n'y a pas lieu, croyons-nous, l'étage nerveux mis à part, d'établir une démarcation tranchée entre ces deux syndromes de déséquilibre neuro-végétatif. A défaut de tout autre argument, ce qui n'est pas, la coïncidence fréquente et l'alternance de crises d'asthme et de paroxysmes hydropériques chez le même sujet nous paraissent justifier cette remarque.

*
* *

Notre Maître, M. le Docteur V. Cordier, nous a toujours témoigné une bienveillance si souriante que nous nous sentons moins coupable de l'avoir, bien souvent, entraîné fort loin de la médecine au cours d'entretiens dont le souvenir persistera en nous. Il a fait plus que de nous donner l'idée de ce travail, en le dirigeant d'une manière constante par ses idées personnelles et ses conseils ; qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude et l'assurance de notre affectueux attachement.

M. le Professeur F. Arloing a bien voulu nous accueillir au Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée et nous faciliter nos expériences. Nous lui en sommes profondément reconnaissant

Nous adressons nos remerciements sincères à M. le Docteur Péhu, Médecin de l'Hôpital Debrousse et à M. le Docteur Rebattu, dont nous avons l'honneur d'être l'interne, pour nous avoir aidé de leurs conseils et permis d'examiner leurs malades. Au cours d'un semestre, malheureusement écourté, M. le Docteur Rebattu a bien voulu nous donner de ses sentiments à notre égard, une preuve que nous n'oublierons jamais.

Le Docteur Léon Langeron, Médecin des Hôpitaux, a été pour nous un ami plus qu'un maître, et si de nos longues discussions il n'a pas toujours jailli une lumière définitive sur les rapports des phénomènes de choc ou d'anaphylaxie avec les endocrines, ce n'est pas faute de bienveillance et d'inlassable patience de sa part. Qu'il en soit remercié.

Nous remercions aussi le Docteur Ceccaldi, Assistant à la Clinique médicale du Professeur Roque, qui a bien voulu assumer la tâche ingrate d'effectuer pour nous de multiples recherches du métabolisme basal.

Nous remercions enfin, pour les conseils et les suggestions qu'ils ont bien voulu nous donner, MM. Castelnau, F. Claude et Galup, du Mont-Dore, Richard, de Royat, A.-C. Guillaume, A. Jacquelin, Léopold-Lévi, Sédillot et Maurice Vernet, de Paris, Auguste Lumière, de Lyon.

ASTHME ET GLANDES ENDOCRINES,
LA THYROÏDE EN PARTICULIER
Essai physiopathologique, clinique et thérapeutique

INTRODUCTION

La Vérité chemine à pied et lentement,
il n'y a que l'erreur qui vole.

A. BAZIN, de Bordeaux, 1841.

Il paraît bien osé de faire un travail nouveau sur l'Asthme. En effet, autant les deux premières décades du XX^e siècle ont apporté de vues et de notions intéressantes concernant l'étiologie, la pathogénie et le mécanisme pathogénique de la crise d'asthme, autant il semble que, depuis quelques années, le calme se soit fait et que l'on piétine sur place.

Les travaux récents sur la question sont, en effet, plus souvent des compilations, des revues critiques ou des revues générales que des apports originaux.

Il est peu d'affections qui aient suscité une si universelle et si durable curiosité.

Innombrables sont les chercheurs qui se sont attachés à elle et c'est bien ici que l'on peut répéter, sans exagération, la formule classique, que la seule biblio-

graphie demanderait des volumes ; aussi bien ne voulons-nous pas faire l'historique de l'Asthme, mais rappeler simplement quelques dates et quelques noms pour jalonner notre route, puisque, avec Claude Bernard, nous pensons qu'on ne comprend bien une science qu'autant qu'on en connaît l'histoire.

Il semble que ce soit Robert Bree (1797), puis Salter, dans son traité « *On asthma, its pathology and treatment* » qui aient introduit, les premiers, la notion d'asthme en rapport avec les glandes endocrines, mais en 1860, la terminologie en usage n'était pas la nôtre, et Salter parla d'un *asthme hystérique* pour indiquer simplement qu'il était d'origine utérine, c'est-à-dire soumis au flux cataménial. Mais ces notions n'étaient pas couramment admises : Germain Sée, dans son article du Dictionnaire de Jaccoud bat vigoureusement en brèche ces idées et dénie la moindre valeur aux corrélation entre les épisodes de la vie génitale chez la femme et l'asthme. Trousseau, lui-même, dans sa remarquable clinique sur l'asthme, où sont indiquées à peu près toutes les hypothèses, doctrines et découvertes que l'on a faites récemment, ne s'attache guère à la notion d'asthme cataménial ; tout au plus, relatant une observation rapporte-t-il que chez une femme de 43 ans, obèse, l'asthme était apparu à 23 ans, peu après son mariage, « asthme dont les attaques revinrent pendant deux ans, cessèrent pendant l'allaitement de ses enfants et ne réapparurent plus désormais ».

Puis, une éclipse se fait, pendant laquelle règne le dogme de l'asthme-névrose ou conséquence d'un trouble du noyau respiratoire bulbaire ; les Traités de

l'asthme, qui se multiplient, ne mettent jamais en cause les glandes à sécrétion interne ; il faut arriver à 1901 pour trouver un cas d'asthme étudié par Ley, de constatations de Léopold-Lévi sur l'asthme thyroïdien ne et amélioré par l'opothérapie; ensuite viennent les constatations de Léopold-Lévi sur l'asthme thyroïdien et ovarien, constatations qu'il développe dans son livre sur la *Physiopathologie de la glande thyroïde* et dans une communication à l'Académie de médecine (12 juillet 1910) sur *l'Asthme endocrinique*.

En 1915, paraît un article de Fiessinger sur *l'Asthme et la maladie de Basedow*, contemporain ou presque d'un article de Curschmann sur le même sujet. Moncorgé indique aussi les rapports de l'asthme et des endocrines et cite quelques faits. La notion progresse, Curschmann lui consacre un long mémoire en 1920, Maranon l'indique dans son traité de «*La Edad Critica*» en 1919, Hurst et Drummond proposent chacun une théorie surrénalienne en 1922.

La question est esquissée au Congrès de Bordeaux en 1923 par Perrin et Hanns ; enfin, Sédillot, dans sa monographie, se fondant sur l'enseignement de Léopold-Lévi, lui consacre quelques pages (1925).

Nous n'aurions garde d'oublier les observations publiées en 1922 et 1924 par le professeur Widai et ses collaborateurs, et qui, grâce à l'autorité des auteurs, ont, pour ainsi dire, mis la question en vedette.

Des notions éparses se trouvent dans d'innombrables articles, surtout à l'étranger : Heymann, Pottier, Hajos, Ascoli et Fagiuoli, Fishberg, Carrasco, Piness, Hofbauer, F. Claude et Saleur, etc...

Il est assez curieux de noter par ailleurs, que le problème des rapports de l'asthme avec les endocrines paraît avoir moins intéressé les cliniciens et les physiologistes que celui des rapports, avec ces glandes, d'affections proches parentes de l'asthme à la lueur des connaissances nouvelles : l'épilepsie (Claude et Schmiergeld, Waldmann, Vandenberg, Rebattu), la migraine, certaines dermatoses (Lortat-Jacob, Winstel). Peut-être faut-il voir l'explication de cette anomalie dans ce fait que les méthodes récentes ont apporté pour l'asthme des armes thérapeutiques (adrénaline) plus efficaces que pour les dermatoses incriminées et surtout que pour l'épilepsie.

Avant d'entrer dans le corps même de notre sujet, il nous paraît utile de brosser à grands traits un tableau d'ensemble de la pathogénie de l'asthme, ou plutôt une esquisse sans prétention à l'exactitude ni à la rigueur scientifiques.

Etant donnée la complexité du sujet, il faut chercher à être aussi clair et aussi précis que possible, aussi indiquerons-nous que nous entendons par ASTHME « *toute dyspnée à caractère paroxystique, généralement ralentie, portant sur l'expiration (le thorax étant en inspiration forcée) et s'accompagnant de phénomènes vaso-sécrétoires, en particulier de cellules éosinophiles dans l'expectoration* » (LANGERON). ,

En outre, c'est pour l'asthme que l'on doit le plus soigneusement s'attacher à observer les distinctions pragmatiques sur lesquelles a insisté le Professeur Bard entre l'étiologie, la *pathogénie générale* et le *mécanisme d'action des causes pathogènes*.

Indépendamment de toute notion étiologique, il semble nécessaire d'envisager dans l'asthme quatre facteurs qui en constituent la pathogénie lointaine; car, en ce qui concerne le mécanisme pathogénique provoquant l'accès d'asthme lui-même, on est arrivé à des précisions suffisantes pour satisfaire l'esprit.

Il faut qu'il y ait :

1° UN TERRAIN OU TEMPÉRAMENT ASTHMATIQUE qui réalise :

2° UNE INSTABILITÉ VAGO-SYMPATHIQUE.

3° UNE CAUSE PROVOCATRICE.

4° UNE ÉPINE IRRITATIVE.

1° *Le déséquilibre vago-sympathique.* C'est l'une des notions sur lesquelles on a obtenu le plus de précisions au cours des dernières années ; cet état de déséquilibre du système nerveux végétatif, vago-sympathique, a pris aujourd'hui la première place dans la pathogénie de l'asthme.

Il semble d'ailleurs qu'il y ait moins déséquilibre qu'instabilité du système sympathique. Il y a peu, on disait état d'hypervagotonie, mais une connaissance plus exacte des faits a montré, d'une part que les états d'hypervagotonie, et encore plus, d'hypersympathicotonie sont extrêmement rares et, d'autre part, que les asthmatiques sont loin de présenter, en majorité, des signes d'hypervagotonie.

Cet état d'instabilité vago-sympathique n'apparaît pas spontanément et l'on tend, aujourd'hui, à admettre qu'il est provoqué par les différents éléments qui constituent le terrain asthmatique, que l'on avait,

peut-être à tort, relégué dans l'ombre au cours de ces dernières années ; nous insisterons plus loin sur l'importance qu'il convient de lui donner.

Mais un point mérite dès maintenant que nous y insistions, c'est la liaison intime qui existe entre le système sympathique (dans son sens large) et le système endocrinien. La nature même de cette liaison est encore indéterminée, mais il paraît avéré que le fonctionnement harmonieux des glandes à sécrétion interne est nécessaire à l'équilibre neuro-végétatif ; réciproquement, il paraît que l'état du système nerveux végétatif influe sur le fonctionnement des endocrines. Il y aurait donc une véritable intrication des fonctions nerveuse et humorale, l'équilibre de l'une exigeant l'équilibre de l'autre et inversement, un trouble fonctionnel de l'un des systèmes perturbant fatalement l'équilibre de l'autre.

L'influx humoral peut-il, dans certains cas, se substituer à l'influx nerveux, c'est là ce que l'on ne peut encore préciser, et le rapport de Pachon au Congrès de Bordeaux (1923) reflète ces incertitudes, mais il n'en reste pas moins que les surrénales et le sympathique d'une part, le vague et la thyroïde, ou le pancréas, d'autre part, paraissent agir dans le même sens, au cours de certains phénomènes biologiques.

C'est là le seul fait que nous désirions retenir. Il nous permet de penser que, dans certains cas, et dans certaines conditions, un trouble endocrinien, de la thyroïde, par exemple, est le substratum fonctionnel d'un dérèglement vago-sympathique. Que l'on rétablisse l'équilibre endocrinien, *primum movens* des

troubles constatés, et il est possible que le fonctionnement neuro-végétatif redevienne normal. Cette hypothèse est la première qui nous ait guidé dans notre travail.

2° Cet état d'instabilité étant constitué, des causes multiples : physiques, nerveuses, psychiques, toxiques ou biologiques peuvent amener la *rupture* de l'équilibre chancelant qui existe entre le sympathique et le pneumogastrique.

Cette *cause provocatrice* peut être de nature essentiellement diverse selon les cas : ou bien il s'agira d'un phénomène de choc (anaphylaxie, idiosyncrasie), il peut s'agir de traumatisme, d'infection ou de réflexes; enfin, en dépit des analyses les plus serrées, il peut arriver que l'on ne puisse mettre en évidence cette cause provocatrice. On pense pourtant que, dans la majorité des cas, lors de la rupture de l'équilibre neuro-végétatif, il se produira *un choc* qui est *attesté* par la crise hémoclasique et *extériorisé* dans certains cas, par un accès d'asthme.

3° Pourquoi ce choc se localise-t-il à l'appareil pulmonaire dans la crise d'asthme, c'est ce que l'on s'est attaché à expliquer.

La notion d'une *épine irritative* est une des plus intéressantes que l'on ait appris à connaître au cours de ces dernières années. C'est cette épine qui a pour mission de localiser le processus spasmodique au niveau des poumons. Elle peut être locale, pulmonaire, et MM. Bezançon et de Jong ont insisté sur son existence presque constante chez tous les asthmatiques.

Ils ont montré que, le plus souvent, ces malades

ont dans leur passé des bronchites, parfois fréquentes et présentent même habituellement des signes de trachéo-rhino-bronchite chronique. Cette manière de voir a indéniablement pour elle, outre ces arguments cliniques, la confirmation de résultats expérimentaux (Arloing et Langeron) qui montrent qu'en tuberculisant le poumon du cobaye, on localise avec prédilection les manifestations de choc au niveau de l'appareil respiratoire.

Il semble pourtant qu'il y ait des cas incontestables où l'épine localisatrice ne puisse pas être décelée; dans ces cas, il est peut-être permis d'envisager l'hypothèse d'une épine irritative nerveuse pneumo-bulbaire; on sait, en effet, que le noyau pneumique du vague est superficiel, d'une structure spéciale, qui l'expose à ressentir le premier les diverses modifications pathologiques du milieu humoral (choc anaphylactique).

En outre, on peut invoquer ici l'autorité de Déjerine pour lequel « à l'état normal comme à l'état pathologique, l'hérédité régit et gouverne les phénomènes biologiques. Nulle part, peut-être, plus que dans les maladies du système nerveux, on ne trouverait une démonstration plus frappante de cette vérité. Cette transmission, si variable dans ses formes, s'effectue peut-être par des arrêts de développement frappant certains éléments anatomiques dans telle ou telle région de l'économie. Ardnt est de cet avis, on aurait ainsi l'explication de l'excitabilité très prononcée, avec tendance à l'épuisement rapide, des névropathes. ».

Si l'on admettait notre hypothèse, l'apparition de l'asthme chez les tout jeunes enfants, et même dès la

naissance (Tixier) serait mieux comprise. Il existerait dans ces cas une véritable *débilité congénitale*, PARFOIS héréditaire du noyau bulbaire du pneumogastrique, débilité qui consisterait, soit en une hypersensibilité, soit en une hyperexcitabilité donnant dans l'une comme dans l'autre éventualité, des réponses exagérées à des irritations d'origine sanguine et à des excitations périphériques ou psychiques qui laissent indifférent un bulbe normal. Cette façon de voir donnerait encore la raison pour laquelle les enfants font de l'asthme sans épine pulmonaire, ni cause décelable (rareté de l'asthme anaphylactique chez l'enfant).

Chez tous ces asthmatiques, il y aurait simplification de la pathogénie de leur affection, puisque cette débilité bulbaire renferme en elle le terrain, l'instabilité vago-sympathique, l'épine irritative localisatrice et supprime la cause provocatrice en tant que spécifique, de tels sujets réagissant par une crise d'asthme à toute excitation, émotions, conditions atmosphériques, troubles digestifs, etc...

C'est, en somme, revenir à la conception de l'asthme névrose, mais avec, en plus, la connaissance de tout ce que nous ont apporté les vingt dernières années (anaphylaxie, déséquilibre neuro-végétatif ou endocrinien).

4° *Le terrain asthmatique.* Nous avons indiqué l'état d'instabilité vago-sympathique, la cause déclanchante du choc et la raison pour laquelle il se localise au niveau du poulmon. Il nous faut maintenant étudier ce que l'on a pu arriver à savoir du terrain qui est à l'origine de cette instabilité et les facteurs qui conditionnent ce terrain.

Nous allons donc envisager très brièvement, à côté du terrain, l'*étiologie de l'asthme* ; les facteurs étiologiques sont de deux ordres principaux : d'une part les infections, de l'autre les intoxications.

a) Nous ne retiendrons ici que deux infections :

1° *La tuberculose*. Nous ne reprendrons certes pas, mais nous rappellerons les discussions passionnées et interminables qui ont eu lieu entre les adversaires et les partisans de l'origine tuberculeuse de l'asthme, pour les uns, tous les asthmes, pour les autres, aucun n'étant d'origine bacillaire. Il semble que l'on soit plus près de la vérité en disant qu'un certain nombre d'asthmes sont d'origine tuberculeuse. Dans ces cas, on peut admettre que les toxines secrétées par le bacille de Koch ont produit une viciation du milieu humoral d'où est résulté le déséquilibre vago-sympathique ; comme d'autre part l'infection tuberculeuse siège le plus souvent au poumon, une pathogénie schématique de l'asthme est réalisée dans ce cas.

2° *La syphilis*. Ici, l'infection causale semble agir plutôt par le mécanisme de l'hérédité. Il ne faut pas oublier en effet la multiplicité et l'importance des dystrophies hérédo-syphilitiques, la prédilection que marque la syphilis pour le système nerveux et enfin pour les *glandes endocrines*.

D'une statistique prise entre dix sur l'étiologie des syndromes endocriniens de l'enfance (Pentagna, 1920) nous extrayons ce taux : 46 % de ces dystrophies sont d'origine spécifique.

Quant à la pathogénie de l'asthme produit par un

syndrome endocrinien, *ici* spécifique, nous l'envisageons au paragraphe suivant.

b) Parmi les intoxications, une seule s'impose. Elle est d'un genre particulier, c'est la *diathèse arthritique*.

Etrange est la fortune de cette doctrine de l'arthritisme, doctriné nuageuse s'il en fut et qui a résisté à toutes les attaques, car elle offre cet avantage de reposer sur des faits et de réunir sous un même vocable des syndromes nombreux et dont on sentait confusément, et depuis longtemps, les rapports de parenté. Or, il est classique de dire que l'asthme évolue sur un terrain arthritique ; dans les antécédents des malades, on retrouve des manifestations arthritiques, eux-mêmes en présentent habituellement. Il est donc patent que l'asthme présente avec la diathèse arthritique des liens très étroits.

Mais l'arthritisme comprend deux ordres de manifestations : d'une part les *syndromes majeurs* : diabète, goutte, lithiases, obésité, rhumatisme chronique. D'autre part, des *équivalents mineurs* : urticaire, migraine, parmi lesquels l'asthme.

Le premier groupe d'affections a des rapports incontestables avec les troubles endocriniens, qu'il s'agisse de l'obésité ou du rhumatisme chronique. Il est donc de bonne logique d'*extrapoler* et d'admettre que migraine, urticaire et asthme sont aussi le reflet de désordres endocriniens ; la diathèse arthritique se résumerait donc en ceci : un trouble des phénomènes de la nutrition causé par une viciation du milieu humoral due à un dysfonctionnement endocrinien.

*
* *

Nous avons donc vu, par deux fois, apparaître les corrélations entre l'asthme et les glandes endocrines. Il convient peut-être d'indiquer ici très brièvement l'importance capitale qu'ont prise les glandes endocrines dans le métabolisme général de l'organisme. En étudiant de plus près les troubles que pouvait apporter le dysfonctionnement de l'une de ces glandes, on s'est aperçu qu'il se manifestait non seulement par des signes cliniques facilement reconnaissables (acromégalie, goitre exophtalmique, maladie d'Addison) mais aussi par des troubles profonds de la nutrition. Une méthode simple a été mise en pratique depuis 1922 en France. Elle consiste à mesurer les échanges respiratoires d'un organisme au repos indépendamment de toute fatigue musculaire ou digestive et d'en déduire la quantité de chaleur produite par cet organisme dans l'unité de temps.

Cette méthode est la recherche du *métabolisme basal* (M. B.) et sera sans doute appelée à un développement de plus en plus considérable avec les progrès de l'endocrinologie. Il semble bien, en tout cas, à l'heure actuelle, que ce soit, de tous les tests cliniques ou de laboratoire permettant de mettre en évidence un trouble fonctionnel d'une glande vasculaire, *le plus fidèle et le plus constant dans ses indications* ; sa place dans l'étude de l'asthme doit être évidemment considérable lorsqu'on cherche l'intervention d'un facteur endocrinien dans la pathogénie de cette affection.

Ici, l'on pourrait très brièvement risquer l'histoire des conceptions de l'asthme, on pourrait montrer qu'après une première phase ancienne où l'on a attaché une grosse importance à déceler le tempérament asthmatique et à instituer une thérapeutique dirigée contre lui, dans une deuxième phase (1900 à 1910) les glandes endocrines ont eu un premier moment de faveur.

Puis les phénomènes d'anaphylaxie sont venus empiéter largement sur le domaine de l'asthme et pendant toute une période dont nous voyons, semble-t-il, la fin, il n'a été question que de phénomènes de choc et de désensibilisation, en même temps que d'autres auteurs insistaient sur les troubles du système nerveux végétatif dans l'asthme ; aujourd'hui, au contraire, *un mouvement nouveau se dessine* qui tend à redonner au terrain, dans l'asthme, toute l'importance qu'il mérite et, parmi les divers éléments constitutifs de ce terrain, les glandes endocrines sont certainement appelés à jouer un rôle considérable.

Dans l'état actuel de nos connaissances sur l'asthme il ne peut être question d'autre chose que d'amasser les faits et, en faisant la critique, d'édifier des hypothèses pathogéniques dont nous sommes les premiers à reconnaître la relativité. Aussi, établissant les rapports entre l'asthme et les glandes endocrines, tenons-nous à préciser dès maintenant, et une fois pour toutes, que nous ne prétendons pas à établir une pathogénie *unique* de l'asthme, mais la pathogénie de *certains cas* d'asthme.

PREMIÈRE PARTIE

Etude clinique

CHAPITRE PREMIER

Asthme et Thyroïde

La thyroïde de la femme, du fait de ses relations physiologiques avec l'ovaire, est une glande entièrement différente de ce qu'elle est chez l'homme.

N. PENDE.

Intervention d'un facteur thyroïdien :

I. Les données de la physiologie et de la clinique :

Respiration, système nerveux, nutrition.

Thyroïde et anaphylaxie. Thyroïde et équilibre neuro-végétatif.

II. L'asthme dans les états dysthyroïdiens : myxœdème, maladie de Basedow, instabilité thyroïdienne.

III. Les théories pathogéniques.

Nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer que les pathogénies de l'Asthme se résument, à l'heure actuelle, en deux grandes théories: d'une part, celle du *neuro-arthritisme* dont Moncorgé reste le tenant inébranlable et, d'autre part, les doctrines des phénomènes d'*anaphylaxie* ou de *colloïdoclasie* dont l'école de Widal est le protagoniste. Nous voudrions rappeler en y insistant que ces deux théories se complètent plus qu'elles ne s'opposent. Pour ceux qui considèrent l'asthme comme une manifestation de la diathèse neuro-arthritique, un point prime de beaucoup les autres, c'est la question du *terrain*; ces auteurs, lorsqu'ils observent un asthmatique, s'attachent surtout à dépister l'arthritisme dans tous ses stigmates (antécédents, obésité...) et dans toutes ses manifestations (migraines, rhumatisme, goutte...). Ces recherches ont, à leur avis, une grande portée pratique, puisqu'elles permettent d'établir une thérapeutique modificatrice du terrain (diététique, repos hépatique, cures thermales) qui seule peut améliorer et guérir l'asthme. Quant à la question du déclenchement des paroxysmes, ils la laissent un peu au deuxième plan, s'y intéressent moins, hésitent entre de nombreux mécanismes pathogéniques et, finalement, admettant la prépondérance du déséquilibre bulbaire, acceptent volontiers la comparaison de la bouteille de Leyde. Widal, au contraire, s'est surtout intéressé au *paroxysme*, à l'accès d'asthme. On sait comment, au cours de ses recherches il a été amené à concevoir l'accès d'asthme comme un phénomène de choc, comment il a mis en évidence cet ensemble de troubles vasculo-

sanguins qui constitue la crise hémoclasique précédant l'accès, comment il a rattaché l'asthme à l'anaphylaxie, conçu ensuite la doctrine de la colloïdoclasie et finalement comment il a été amené à envisager le rôle des glandes endocrines dans cette diathèse colloïdoclasique. Quant à la question de savoir sur quel terrain évoluent les manifestations d'instabilité colloïdale, il ne s'en est guère préoccupé, mais il paraît admettre pourtant que le plus souvent on trouve à la base la diathèse arthritique.

En résumé, les deux doctrines sont surtout différentes par le point de vue d'où elles ont envisagé le même problème, mais comme l'a fait remarquer Galup : « Le déséquilibre végétatif, c'est le nervosisme des anciens, comme l'instabilité humorale anaphylactique, c'est leur arthritisme, les deux s'associant pour constituer le neuro-arthritisme ».

Or, et c'est là que nous voulions en venir, dans les deux cas, qu'il s'agisse de la doctrine classique ou des théories à la mode, l'intervention d'un facteur thyroïdien est justifié ainsi que nous allons maintenant essayer de le montrer.

I. — Les données de la physiologie et de la clinique

A) En ce qui concerne le neuro-arthritisme, c'est, il y a longtemps déjà que l'intervention d'un facteur thyroïdien a été mis en avant.

C'est en 1898, à l'époque où le ralentissement de la nutrition était l'hypothèse en faveur, que Lancereaux

et Paulesco ont fait connaître le résultat de recherches cliniques sur la physiologie du corps thyroïde. Ils pensaient que cet organe a pour fonction de sécréter une substance nécessaire à la nutrition du système nerveux.

Or, les troubles nerveux de la vie végétative que l'on rencontre dans le myxoedème ne sont pas sans présenter une certaine analogie avec ceux que l'on désigne généralement sous le nom d'herpétisme et d'arthritisme, et qui tiennent, eux aussi, à un défaut d'activité du système nerveux de la vie végétative.

C'est cette analogie qui a conduit Lancereaux et Paulesco à appliquer avec succès le traitement thyroïdien pour réveiller l'activité amoindrie du système nerveux dans les affections arthritiques.

Depuis lors, des recherches nouvelles ont précisé l'activité du corps thyroïde et l'on a pu montrer son rôle dans les *phénomènes respiratoires*, dans les *phénomènes nerveux* et dans les *phénomènes généraux de la nutrition*.

1. — *Influence du corps thyroïde sur les phénomènes respiratoires*

Gley a montré la fréquence des mouvements respiratoires chez les animaux thyroïdectomisés. Ughetti et Marchesi ont fait des constatations analogues et, de plus, ils ont noté une modification du rythme consistant en une respiration intermittente, rappelant un Cheynes-Stokes atypique. Mais Parhon et Urechia ont noté un ralentissement notable de la respiration chez

des lapins éthyroïdés et aussi quelques phénomènes réflexes tels que des crises d'éternuements. D'autre part Von Eiselsberg, ayant constaté, après thyroïdec-tomie expérimentale, la production d'un catarrhe pul-monaire à sécrétion visqueuse, avait songé à attribuer au poumon une fonction vicariante par rapport au corps thyroïde.

Inversement, l'administration expérimentale en ingestion ou en injection d'extrait thyroïdien, a montré chez l'homme et chez l'animal, l'accélération respira-toire, avec, chez ce dernier, une tendance à l'hypéré-mie des parois alvéolaires (Béclère, Schondorff).

En clinique, Hertoghe a signalé chez l'insuffisant thyroïdien une oppression de degrés divers simulant parfois l'asthme et chez certains malades des éternue-ments répétés. Calleson a aussi décrit une hydorrhée nasale à forme paroxystique chez le même insuffisant thyroïdien.

2. — *Influence du corps thyroïde sur le système nerveux*

Le moindre trouble dans le fonctionnement nor-mal du corps thyroïde retentit de façon notoire sur le système nerveux.

Ce sont là des notions classiques sur lesquelles nous ne voulons pas insister.

Les centres nerveux sont touchés, qu'il s'agisse de l'apathie et de l'aboulie du myxœdémateux ou de l'a-gitation désordonnée et de l'hypersensibilité du base-dowien.

Expérimentalement, la moelle, le bulbe, peuvent participer aux troubles qu'entraîne la thyroïdectomie.

Toutefois, c'est le système nerveux végétatif qui semble le plus atteint : l'excitabilité du vague (nerf dépressueur, R. O. C.), comme celle du sympathique (sensibilité moindre à l'adrénaline) est fortement diminuée : le tonus de la vie végétative est abaissé dans son ensemble après thyroïdectomie, comme au cours de l'insuffisance thyroïdienne.

D'après Léopold-Lévi, l'action que le corps thyroïde exerce sur le système nerveux peut être en rapport avec son rôle sur la trophicité, la vaso-motricité et le métabolisme du calcium. Il cite Sajous pour qui le corps thyroïde agirait dans l'asthme à la fois sur le centre vaso-moteur des artérioles des bronches et sur l'hypérémie de la muqueuse bronchique.

3. — *Influence du corps thyroïde sur les phénomènes de la nutrition*

Elle est capitale. Cliniquement elle avait été pressentie depuis longtemps. Nous ne reviendrons pas sur les recherches de Lancereaux et Paulesco que nous avons déjà signalées. Elles présentent l'intérêt d'avoir pour la première fois, semble-t-il, introduit la notion d'un vice de la sécrétion thyroïdienne dans l'histoire des troubles de la nutrition, en l'espèce la diathèse arthritique. Aujourd'hui où l'on estime que « tous les phénomènes nutritifs semblent conditionnés par la thyroïde : elle règle dans une large mesure les échanges azotés, les échanges hydrocarbonés, la consomp-

tion des graisses ; elle contribue au métabolisme de l'eau et de certains sels minéraux ; comme conséquence de sa participation aux échanges organiques, elle assure, en partie du moins, l'équilibre thermique » (Lucien, Parisot, Richard), aujourd'hui, disions-nous, on peut apprécier quelle viciation du métabolisme général peut engendrer un dysfonctionnement thyroïdien. Il se produit une véritable intoxication chronique par rétention de substances toxiques, que n'éliminent plus les émonctoires, et qui sont, d'après Sajous, éminemment spasmogènes.

Si l'on veut donc bien, en résumé, admettre que l'intervention de la glande thyroïde est considérable dans la constitution du terrain arthritique, dans le maintien du tonus nerveux, et enfin dans le rythme des phénomènes respiratoires, il faudra suivre Léopold Lévi, Moncorgé, dans leurs conclusions et considérer avec eux que le rôle de cette glande est certain dans la genèse du tempérament asthmatique, et même dans l'apparition des paroxysmes dyspnéiques.

B) C'est aux mêmes conclusions qu'il faut arriver lorsqu'on envisage la question du second point de vue que nous avons signalé, celui de l'anaphylaxie et de la colloïdoclasie, celui du déséquilibre neuro-végétatif.

On sait que parallèlement aux recherches de Widal et de ses élèves, qui mettaient en évidence l'instabilité humorale chez l'asthmatique, d'autres auteurs insistaient sur le déséquilibre neuro-végétatif. Après les constatations initiales de Eppinger et Hess, qui ran-

geaient l'asthmatique dans la classe des vagotoniques, Lian et Cathala, se basant sur les résultats que donnait le R. O. C. montrèrent que l'asthme était un syndrome d'hypervagotonie. Mais Ségard, puis Castelnau firent voir que non seulement le R. O. C. n'était pas constamment positif, mais qu'il pouvait être nul ou même inversé. L'asthme devenait un syndrome de déséquilibre ou d'instabilité du système neuro-végétatif dans son ensemble.. Aujourd'hui, l'accord s'est fait sur ce point et l'asthme est considéré comme une amphotonie (Danielopolu).

Or, il est bien admis, d'autre part, que la thyroïde joue un rôle :

- a) dans les phénomènes d'anaphylaxie,
- b) dans l'équilibre du système neuro-végétatif.

1. — *La thyroïde et l'anaphylaxie*

La question est pendante depuis plusieurs années, mais, si quelques résultats expérimentaux sont contradictoires, il ne s'en dégage pas moins la notion de l'intervention de la thyroïde dans la mise en jeu des phénomènes anaphylactiques.

Léopold-Lévi, en 1914, montrait que le traitement thyroïdien rétablissant l'équilibre de la fonction thyroïdienne avait une action antianaphylactique et anti-clasique.

E. et Th. Savini faisaient les mêmes observations.

En 1921, Pistocchi montre que s'il n'y a aucune modification du choc anaphylactique après splénectomie ou néphrectomie, en revanche, l'ablation de la thyroï-

de a une action marquée en diminuant la sensibilité aux toxines provoquant le choc.

Puis, en 1922, Kepinow, seul ou en collaboration avec Lanzenberg, a consacré à ce sujet de nombreux travaux.

Il pose ce principe que la thyroïde semble intervenir dans l'élaboration des matières nécessaires à l'anaphylaxie. Il montre ensuite que c'est dans la préparation de la substance sensibilisante que la thyroïde paraît intervenir. Un cobaye thyroïdectomisé après sensibilisation pourra être choqué ; mais thyroïdectomisé, il ne pourra être sensibilisé ; son sérum ne pourra servir à transmettre la sensibilisation passive, mais il pourra être sensibilisé passivement. Enfin, l'administration d'extrait thyroïdien permet la sensibilisation d'animaux éthyroïdés.

Toutefois, cette démonstration qui paraissait définitive a été contestée.

Houssay et Sordelli, puis Appelmans ont soutenu que la thyroïde ne joue aucun rôle dans les phénomènes d'anaphylaxie. Parhon et Ballif ont obtenu des résultats confirmatifs de ceux de Kepinow, mais moins accusés.

D'autres recherches ont été faites.

F. de Gasperi estime que la thyroïde ne semble pas prendre une part quelconque au phénomène d'anaphylaxie.

Houssay et Cisneros ont voulu répéter leurs expériences avec la dose minimale de sérum qui provoque un choc chez les animaux témoins, et ils sont arrivés aux conclusions suivantes : Les chiens éthyroïdés, puis

sensibilisés, présentent des manifestations de choc moins fréquentes et moins intenses que les témoins.

Sur le terrain clinique, Popea et Constantinescu ont montré que le myxoédémateux se sensibilise moins, et l'hyperthyroïdien plus que le sujet normal. D'autre part, l'observation si curieuse de Widai, Abrami et de Gennes, d'une femme qui fut asthmatique jusqu'au jour où apparurent des signes de myxoédème, plaide dans le même sens.

« Ainsi la vérité... semble être à mi-chemin des opinions extrêmes que soutiennent Képinow d'une part, et Appelmans d'autre part, et il semble d'ores et déjà très probable que la thyroïde joue naturellement un rôle dans les phénomènes anaphylactiques » (Lucien, Parisot, Richard).

2. — *Thyroïde et équilibre neuro-végétatif*

Depuis Eppinger et Hess, on pensait que la thyroïde est une glande vagotonisante. Les auteurs allemands, et parmi eux Curschmann pensent que la sécrétion thyroïdienne contribue au maintien du tonus du vague ou du moins agit dans le même sens que lui, tout de même que l'on a établi des relations entre la surrénale et le sympathique. Ils en voient la confirmation dans ce fait que dans l'hyperthyroïdie on trouve une exagération du R. O. C., de l'éosinophilie sanguine, et que par ailleurs on a trouvé à la coupe de goitres exophtalmiques, des amas de cellules éosinophiles.

Ainsi, la thyroïde aurait, par son hypersécrétion des effets vagotonisants et prédisposerait à l'asthme.

Actuellement, à la suite des expériences de Garrelon et Santenoise, il semble que les termes du problème soient renversés et que ce soit l'action du vague sur la thyroïde qui favorise l'instabilité humorale.

Ces auteurs ont montré que le tonus pneumogastrique conditionne la sensibilité au choc (en l'espèce le choc peptonique) du fait surtout de l'action qu'il semble exercer sur l'appareil thyroïdien par les filets que le vague envoie à la glande: la vagotomie haute supprime le choc peptonique.

Ces résultats, niés par Gley et Quinquaud ont été à nouveau affirmés par Garrelon et Santenoise.

De plus, ils ont montré que l'action protégeante de l'atropine contre le choc anaphylactique est sans doute la conséquence de la paralysie des fibres sécrétoires du vague se rendant au corps thyroïde, supprimant la mise en circulation d'une hormone sensibilisante.

Ainsi, la thyroïde ne serait qu'un intermédiaire, d'ailleurs nécessaire, entre le vague et les manifestations de choc.

Au total, il convient de conclure qu'entre toutes les glandes endocrines, la thyroïde joue un rôle important, sinon prédominant dans la régulation neuro-humorale. Le rappel des principales fonctions auxquelles elle collabore, constitue en quelque sorte une liste complète des fonctions du système végétatif.

Nous venons donc de voir que, quelque soit la façon d'envisager la pathogénie et le mécanisme pathogénique de l'asthme, on est en droit de faire intervenir un facteur thyroïdien. Il va sans dire qu'ici, comme bien souvent, la clinique était en avance sur l'expéri-

mentation et l'on a, en effet, depuis un quart de siècle, noté la corrélation d'asthme et d'états dysthyroïdiens.

La première observation, semble-t-il, d'asthme guéri par le traitement thyroïdien est celle de A. Ley : il s'agissait d'une femme sujette à des accès d'asthme presque quotidiens et qui voyait ces accès disparaître pendant chacune de ses grossesses. L'auteur, amené à penser que ces accès d'asthme pouvaient dépendre d'une insuffisance thyroïdienne, étant donné que, pendant la grossesse, il y a hypertrophie de la thyroïde, et que la cessation des crises durant cet état pouvait tenir à une disparition de cette insuffisance, administra à sa malade des tablettes de thyroïdine. L'effet fut surprenant : les accès d'asthme cessèrent immédiatement et ils ne reparurent plus, à la condition toutefois que la cure fût reprise de temps en temps.

Gauthier (de Charolles) administra aussi l'iodothyridine dans plusieurs cas d'asthme dès 1900, et notamment chez une jeune femme qui présentait des accès à peu près mensuels à l'époque des règles.

Moncorgé, dès la première édition de son livre, disait avoir vu plusieurs fois l'asthme chez des basedowiens, et plus particulièrement dans les formes frustes de la maladie de Basedow.

Enfin, Léopold-Lévi et H. de Rothschild firent, en 1910, à l'Académie de Médecine, une communication sur la guérison de l'asthme par le traitement thyroïdien. Mais avec ces auteurs, nous quittons la période de simple constatation des faits pour entrer dans la phase pathogénique. Il convient, auparavant, de préciser les rapports de l'asthme avec les troubles thyroïdiens.

II. — L'asthme dans les états dysthyroïdiens

Nous pouvons maintenant poser la question essentielle : quels sont les états thyroïdiens où l'on peut rencontrer l'asthme ?

Loin de nous la pensée d'ébaucher un tableau de la pathologie thyroïdienne; il nous faut pourtant rappeler quelques faits nécessaires. Par analogie avec ce qu'avait montré l'expérimentation, d'une part l'insuffisance thyroïdienne complète par thyroïdectomie, d'autre part l'exagération des fonctions thyroïdiennes par l'administration à doses *fortes et prolongées* d'extrait thyroïdien, on est convenu de distinguer en clinique: d'une part le myxœdème complet, congénital, ou post-opératoire, de l'autre les états hyperthyroïdiens (type Basedow). Entre ces deux extrêmes et l'état thyroïdien normal, par un souci d'adapter plus exactement nos conceptions aux réalités qu'offrait la clinique, on a encore décrit une série d'états qui partant du myxœdème ou de l'hyperthyroïdisme se rapprochent de la norme. On a ainsi d'un côté une gamme décroissante d'insuffisances thyroïdiennes de moins en moins accusées, de l'autre une gamme croissante d'états hyperthyroïdiens. Enfin une conception féconde a été émise par Léopold-Lévi, à savoir que chez de très nombreux sujets, sur un fond habituel d'hypothyroïdie fruste, bénigne, peuvent apparaître, sous l'influence de causes multiples, que nous préciserons, des poussées paroxystiques d'hyperthyroïdie transitoire; ce complexe morbide, ou plutôt submorbide, constitue

l'instabilité thyroïdienne de Léopold-Lévi et de H. de Rothschild.

Il nous faut encore ajouter, dans le dessein d'éclairer mieux ce que nous voulons exposer, que la notion d'instabilité thyroïdienne a été le premier pas vers un remaniement des schèmes classiques. Aujourd'hui, la tendance n'est plus de distinguer un hypo- ou un hyperfonctionnement, mais bien un *dysfonctionnement* glandulaire. A la notion de sécrétion accrue ou diminuée, on préfère celle de sécrétion viciée : « de même que pour l'hypofonction, la notion de dysfonction tend à se substituer à celle d'hypersecretion et notre connaissance des viciations glandulaires se résume de plus en plus en des troubles qualitatifs de la sécrétion. On saisit dès lors, comment, dans les cas de dyssecretion autrefois catalogués « par hypofonctionnement » des doses infinitésimales de la glande homologue puissent rétablir l'équilibre, ce qui ne saurait se comprendre si l'on admettait qu'elles agissent par suppléance et non par excitation, par sollicitation des parties qui ont gardé un pouvoir de sécrétion normale ». (Lucien, Parisot, Richard).

Ces quelques précisions nous paraissent indispensables pour faciliter l'interprétation des faits que nous allons rencontrer maintenant.

1. — *Asthme et myxœdème*

Le myxœdème ne paraît pas, à priori, être un état très favorable à l'éclosion de l'asthme, manifestation d'une hyperexcitabilité et d'une instabilité du système neuro-végétatif.

En fait, la plupart des auteurs, ou bien ne mentionnent aucun cas d'asthme dans l'insuffisance thyroïdienne complète, ou bien vont jusqu'à nier cette éventualité.

Moncorgé, qui pourtant a vu des milliers d'asthmatiques, n'en signale aucun cas.

Maranon, Léopold-Lévi, n'en citent non plus aucun.

Curschmann insiste sur ce fait qu'il n'a jamais vu d'asthme, malgré qu'il ait observé un grand nombre de cas de myxœdème. Et il ajoute : cela est à retenir, étant donné que le myxœdème présente une série de symptômes en apparence vagotoniques ; mais le système végétatif se comporte, dans ces cas, si passivement qu'il n'en arrive jamais à des paroxysmes vagotoniques.

Sédillot est encore plus formel : « un myxœdémateux vrai ne fait jamais ni asthme ni migraine, ni urticaire... Le myxœdémateux est plus qu'un arthritique en ce sens que hyperminéralisé, infiltré, il a perdu toute possibilité réactionnelle à son état habituel, constitutionnel, d'hypofonctionnement cellulaire ».

Seuls, MM. Widal, Abrami et de Gennes, ont publié l'observation d'une femme chez qui l'hypothyroïdie, poussée au maximum, puisqu'il s'agissait de myxœdème, avait été capable de faire apparaître un asthme anaphylactique. Ce fait, serait-il unique, mériterait d'être pris en considération, mais, par ailleurs, il n'est pas entièrement probant. La malade dont il s'agissait était asthmatique depuis de longues années, sans avoir jamais présenté les signes grossiers d'une hypothyroï-

die complète. Ce n'est qu'après sa ménopause que s'installa le syndrome myxœdémateux, mais, comme le notent les auteurs eux-mêmes, du jour de la suppression des règles, tandis qu'apparaissent les signes d'insuffisance thyroïdienne, les grandes crises d'asthme disparaissent complètement. Ce n'est qu'ultérieurement, au cours de leurs examens successifs que les observateurs purent provoquer des crises violentes par inhalation de roses vis-à-vis desquelles la malade était sensibilisée. Dans l'intervalle, elle ne présentait qu'une dyspnée plus ou moins intense, mais sans paroxysmes.

Par ailleurs, il est des observations exactement inverses où l'installation du myxœdème a été le signal de la disparition complète de tout phénomène asthmatique. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation rapportée par Mlle Mortier, dans sa thèse, d'une malade qui, après irradiation de son corps thyroïde, devint une myxœdémateuse typique, mais fut guérie d'un asthme invétéré. A ce propos, signalons que chez cette malade, l'opothérapie thyroïdienne, remarquablement efficace, faisait disparaître tout signe d'hypothyroïdie, mais ne provoquait aucune manifestation dyspnéique.

Il semble donc que l'association de l'asthme au myxœdème soit exceptionnelle, pour ne pas dire improbable.

2. — *Asthme et maladie de Basedow*

A l'encontre de ce que nous venons de voir, tous les auteurs admettent cette association.

Moncorgé dit : « J'ai vu une trentaine de fois environ le goitre exophtalmique associé à l'asthme, surtout dans ses formes frustes. »

Ch. Fiessinger a rapporté des cas d'asthme et de maladies de Basedow évoluant chez le même sujet.

De même, Curschmann, à peu près à la même époque, a publié les observations de deux cas de Basedow complet, intermittent, avec asthme bronchique associé. La coïncidence régulière de l'hyperthyroïdisation et des accès d'asthme montrait la connexion des deux affections et faisait penser que le dysfonctionnement thyroïdien était le phénomène primitif. Mais il note que dans les deux cas, il y avait intrication de symptômes sympathicotoniques et de symptômes vagotoniques, qu'il s'agissait en somme de ce qu'il appelle *hétérotonie*, et non d'un goitre exophtalmique typique sympathicotonique.

Léopold-Lévi admet que l'asthme, avec ses réactions excessives, peut se rencontrer dans la maladie de Basedow.

Faut-il rappeler encore que Nicoll a rapporté l'histoire d'une famille dans laquelle asthme et maladie de Basedow se rencontraient associés chez plusieurs sujets.

Enfin, plus récemment, Danielopolu apportait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les conclusions d'une étude basée sur plusieurs cas de cette association.

Seul, M. Sédillot estime qu'un basedowien pas plus qu'un myxoédémateux ne peut faire de crises d'asthme parce qu'ayant une vie cellulaire accélérée, il est tout le contraire d'un arthritique.

3. — *Asthme et instabilité thyroïdienne*

Nous venons de voir que, tant pour le myxoedème que pour le goitre exophtalmique, l'accord n'est pas unanime en ce qui concerne leur association avec l'asthme.

En effet, à la lueur de la notion de l'instabilité thyroïdienne, aucune des observations citées ne peut échapper à toute critique. D'une part, certains auteurs, sans nier la possibilité de l'asthme évoluant chez un basedowien n'en citent aucun cas. Tel Léopold-Lévi, ou bien, comme Moncorgé, précisent bien qu'il s'agit surtout des *formes frustes* du goitre exophtalmique. D'autre part, si l'on admet, ce qui, je crois, ne peut guère être critiqué, que l'augmentation du métabolisme basal est un des critères les plus sûrs de la maladie de Basedow, il est assez singulier de voir que, ni dans les observations de Widal et Abrami, ni dans celles de Danielopolu, cette recherche n'a été effectuée. Enfin, il serait, pensons-nous, assez facile, soumettant les observations à un examen minutieux, de mettre en évidence des signes, accusés par les malades, qui doivent, selon l'enseignement de Léopold-Lévi, être rapportés à une hypothyroïdie et font la preuve, chez ces malades, en apparence basedowiens typiques, de l'existence d'une instabilité thyroïdienne à prédominance de signes d'hyperthyroïdie.

Nous n'en citerons qu'une preuve tirée de notre observation (XVIII) : Mlle G. avait un léger éclat du regard, de la tachycardie, de l'hypertrophie thyroïdien-

ne, mais avec cela un M. B. considérablement abaissé, vérifié à plusieurs reprises, de la frilosité....

Il convient donc de préciser maintenant le tableau clinique de cette instabilité thyroïdienne qui répond en somme à l'hypothèse la plus satisfaisante concernant les rapports de l'asthme avec les troubles thyroïdiens.

« Qu'est-ce qu'un instable thyroïdien? C'est un sujet chez lequel, successivement dans le temps, on notera des réactions d'hyperthyroïdie survenant sur un terrain habituellement hypothyroïdien et chez lequel, au cours d'un même examen pour l'état somatique, on constatera des signes mélangés d'hyper- et d'hypothyroïdie. » (Sédillot).

Si les signes d'hyperthyroïdie prédominent, on aura un type pseudo-basedowien : c'est le cas de notre malade, Mlle G... C'est le cas le moins fréquent. Plus souvent, le fond sera hypothyroïdien et sur lui viendront se greffer des épisodes paroxystiques sous l'influence de divers facteurs dont les plus importants sont les divers accidents de la vie génitale de la femme.

Pour Léopold-Lévi, l'asthmatique qui est un arthritique, est un hypothyroïdien, c'est-à-dire qu'on peut trouver chez lui quelques stigmates d'insuffisance bénigne : le signe du sourcil, les œdèmes blancs fugaces, la frilosité, le refroidissement des extrémités, la constipation, les céphalées fréquentes, la fatigabilité, la tendance à l'obésité... Que survienne un des facteurs amenant une hyperthyroïdie transitoire (émotions, règles) et sera réalisé un véritable état d'instabilité favorable à l'éclosion d'une crise d'asthme.

Ce que nous avons pu voir, les malades que nous avons pu suivre, tout nous incite à adopter cette conception des rapports de l'asthme avec les états dysthyroïdiens; et sans vouloir nier la possibilité de l'association asthme-Basedow, nous pensons que dans la majorité des cas où un facteur thyroïdien peut être mis en évidence chez un asthmatique, un examen attentif décèlera l'existence d'une instabilité thyroïdienne à prédominance d'hypothyroïdie bénigne.

III. — Les théories pathogéniques

L'absence d'accord entre les observateurs que nous avons eu l'occasion de signaler précédemment, s'accuse lorsqu'il s'agit d'interpréter les faits. Ceci tient à deux causes principales : la première est que chacun veut faire cadrer ces faits avec sa conception générale de l'asthme, la seconde est que ces faits obligent à rechercher les rapports entre endocrines et système neuro-végétatif — physiologie encore en enfance. En un mot, ces faits sont d'une interprétation infiniment délicate.

Nous retiendrons les opinions de Curschmann, de Léopold-Lévi, de Widal et de Danielopolu. Nous chercherons ensuite, faisant la critique de ces théories, et retenant ce qu'elles ont de meilleur, à exposer les hypothèses les mieux adaptées aux faits.

Curschmann, fidèle à sa doctrine que l'asthme est un syndrome vagotonique, estime que, si l'on admet la théorie, d'ailleurs médiocre, de l'hyperfonction de la thyroïde dans la maladie de Basedow, la sécrétion glandulaire agit en accroissant le tonus du vague, prédisposant ainsi à l'asthme.

Dans ce sens parlent, pour lui, l'éosinophilie sanguine et ce fait qu'il a rencontré l'asthme non dans les formes de Basedow pur, mais dans des cas où il y avait intrication de signes d'ordre sympathique et vagotonique, en somme où il y avait instabilité neuro-végétative. Cette théorie est, assurément satisfaisante sur plus d'un point, mais elle n'échappe point à une critique fondamentale quand elle établit un lien si formel et si étroit entre la thyroïde et le pneumogastrique. Nous avons vu, en effet, qu'à la suite des recherches de Garrelon et Santenoise, on ne peut nier la relation entre appareil thyroïdien et vague, mais qu'elle paraît être de sens inverse à celle qu'admet Curschmann.

*
* *

Léopold-Lévi n'est venu que tardivement à l'étude de l'asthme qu'il baptisa *asthme dysendocrinique* ou plus simplement *asthme endocrinique*. Il avait derrière lui de longues années consacrées à l'étude des troubles thyroïdiens, il avait démontré que le neuro-arthritisme se relie, dans un certain nombre de circonstances à l'*instabilité thyroïdienne*. Et il n'a voulu, en somme, que *vérifier* pour l'asthme des notions établies à pro-

pos de la migraine. C'est dans ces conditions qu'il a montré l'existence d'un *asthme thyroïdien*, d'un *asthme ovarien*... Son opinion a donc une grosse importance, dans l'exposé critique que nous faisons.

Pour lui (il écrivait ceci en 1911), l'asthme est un acte pathologique réflexe dont la voie centrifuge est le vague, le centre est le noyau du pneumogastrique au niveau du quatrième ventricule. Ce centre asthmogène est rendu hyperexcitable soit directement par les infections et les intoxications, soit indirectement par l'intermédiaire des viscéropathies que ces mêmes infections et intoxications déterminent en lésant les différents viscères, et avant tout le foie. Il en résulte un milieu humoral vicié dans lequel baignent les cellules du noyau pneumique qui n'attend qu'une cause provocatrice pour se révolter.

Et c'est précisément à la constitution de ce terrain, héréditaire ou acquis, à l'élaboration de ce milieu humoral vicié que va prendre part la thyroïde en état de dysfonctionnement.

« Le corps thyroïde peut avoir une action sur le centre asthmatogène par divers processus à distinguer. Tout d'abord, il agit sur la nutrition. La diathèse bradytrophique, qu'on appelle arthritisme, est souvent la conséquence de l'insuffisance thyroïdienne... Le corps thyroïde prend une part de cette façon aux troubles humoraux, et l'auto-intoxication, qui a été mise à la base de l'asthme, est souvent la résultante des troubles endocritiques. En second lieu, le corps thyroïde exerce une action sur le système nerveux lui-même, action qui peut être en rapport avec son rôle

sur la trophicité, la vaso-motricité, le métabolisme du calcium, et qui vient d'être encore étudiée, tout récemment, dans un travail de d'Abondo, qui signale un syndrome particulier bulbo-spinal, par dystrophie thyroïdienne.

Pareille opinion est défendue par Sajous, de Philadelphie. Pour lui le corps thyroïde, dont il a préconisé l'usage dans l'asthme, agirait à la fois sur le centre vaso-moteur des artérioles des bronches et sur l'hypérémie de la muqueuse, observée par Traube, Andren, Clark, Stoerch.

Pour Sajous le produit de sécrétion de la thyroïde n'est autre que l'opsonine de Wright. La puissance immunisante se trouve augmentée par la médication thyroïdienne, d'où les déchets spasmogènes, qui sont très fréquents chez les arthritiques, sont détruits, c'est-à-dire convertis en produits de catabolisme normaux.

Ainsi, à la fois par les troubles humoraux et par les troubles du système nerveux, le corps thyroïde participe facilement à la constitution de l'asthme. Ce n'est pas tout; le corps thyroïde, qui subit le contre-coup des autres glandes endocrines et des viscères, a de même une action sur le foie, sur les reins, le cœur, action qui peut, à son tour, influencer le centre de l'asthme. Son influence sur le système pulmonaire mérite d'être spécialement notée. Car, sans parler des perturbations vaso-motrices de l'appareil broncho-pulmonaire qui peuvent tenir en partie à la glande thyroïde (et il existe une urticaire thyroïdienne) sans parler du phénomène du spasme thoraco-broncho-pulmonaire, qui peut

dépendre du corps thyroïde, même lorsque l'émotion est en cause, on a signalé une suppléance possible entre le corps thyroïde et les poumons. Par conséquent, le rôle indéniable des troubles broncho-pulmonaires dans l'apparition de l'asthme n'est pas en contradiction avec la notion thyroïdienne...

On voit donc que l'influence du corps thyroïde sur l'origine de l'asthme, que démontre la thérapeutique, obtient une interprétation facile. Le corps thyroïde représente un anneau de plus dans cette chaîne étendue qui aboutit à l'asthme. Il représente, par ses perturbations, le trouble fondamental, neuro-humoral, qui favorise la localisation anatomo-physiologique particulière. Peut-on pousser plus loin l'analyse et rechercher à quelle variété de troubles thyroïdiens : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, correspond à l'asthme?... Si l'auto-intoxication, due à l'insuffisance thyroïdienne, représente la part de tempérament prédisposant à la maladie asthmatique, c'est le déclenchement d'un cente à réflectivité exagérée, du fait de l'hyperthyroïdie (paroxystique) qui produit la crise d'asthme elle-même. Il y a donc nécessité à ce qu'il y ait association des troubles d'hypo et d'hyperthyroïdie pour provoquer l'asthme thyroïdien. Mais c'est surtout l'hyperthyroïdie qui est indispensable pour l'explosion de la crise. »

Nous avons tenu à reproduire le texte même de M. Léopold-Lévi pour bien montrer comment il concevait la pathogénie de l'asthme thyroïdien. On voit qu'à cette époque il s'intéressait surtout à la question du facteur thyroïdien dans le terrain asthmatique. Ulté-

rieurement il a étudié les rapports de la thyroïde et de l'anaphylaxie, et il a cherché quel pouvait être le mécanisme pathogénique de la crise dans l'asthme thyroïdien. Il a alors émis l'hypothèse qu'il y avait production directe d'un choc anaphylactique par décharge dans le courant circulatoire, au cours des crises d'hyperendocrinie paroxystique qui caractérisent les états de dysthyroïdie, d'un excès de suc glandulaire. Ainsi serait réalisée une véritable auto-anaphylaxie respiratoire par trouble endocrinien.

*
* *

Le Professeur Widai et ses élèves ont envisagé le problème d'un point de vue assez différent, puisqu'ils ont admis que le dysfonctionnement glandulaire suffisait à constituer à lui seul le terrain propice à l'éclosion des manifestations de choc, la diathèse colloïdo-clasique. L'importance de ce terrain leur est apparue capitale, car c'est lui qui rend compte de tous les *caprices* d'évolution de l'anaphylaxie humaine.

Aussi ont-ils été amenés à penser que, parmi les causes de la diathèse colloïdoclasique, une place insigne devait être faite au fonctionnement défectueux des glandes à sécrétion interne, et ils ont fait connaître en premier lieu l'histoire de cette femme qui, asthmatique depuis la puberté, vit ses crises disparaître pendant une grossesse, et s'atténuer à la ménopause, époque à laquelle un myxœdème fruste apparut alors, sans pour cela supprimer les hypersensibilités multiples de la malade. Dans ce cas, si l'on peut

dire que le fonctionnement ovarien a préparé le terrain asthmatique, il n'est pas permis de penser qu'il en ait déterminé les accidents : les troubles endocriniens n'ont donc fait que créer un terrain favorable à la colloïdoclasie. Secondairement, sans corrélation avec les sécrétions glandulaires, la malade s'est sensibilisée à certaines odeurs, telles que celle des roses, celle de la friture : à la faveur de la diathèse colloïdoclasique d'origine endocrinienne, l'anaphylaxie s'est installée.

Puis, comme malgré le myxœdème, les observateurs avaient constaté la persistance de ces hypersensibilités, l'opothérapie, supprimant ces phénomènes, vint faire la preuve de l'origine hypothyroïdienne de la diathèse colloïdoclasique.

Quant à la pathogénie même de ces troubles, voici ce qu'en pensent MM. Widal, Abrami et de Gennes :

« Il est probable que les altérations des glandes à sécrétion interne provoquent une perturbation dans le fonctionnement des appareils vagosympathiques dont les recherches de Biedl et Kraus, de Bouché et Hustin, de Drouet, de Tinel, Garrelon et Santenoise ont montré le rôle considérable dans la symptomatologie des phénomènes de choc. Il est non moins probable d'autre part, que le défaut ou l'excès, dans le milieu sanguin, des produits de sécrétion des glandes endocrines, réalisent des conditions d'instabilité colloïdoplasmatique propices à l'éclosion des phénomènes d'anaphylaxie. Les recherches expérimentales récentes de Lanzenberg et Kepinow plaident en faveur de cette conception. »

Un peu plus tard, Widal et Abrami ont publié quatre observations de basedowiennes présentant de l'asthme depuis l'apparition des signes hyperthyroïdiens et guéries par la radiothérapie. Dans aucun de ces quatre cas des phénomènes d'anaphylaxie n'ont pu être mis en évidence. En revanche, un facteur, que nous avons déjà signalé et sur lequel nous nous réservons d'insister plus tard, la menstruation, jouait un rôle de premier plan.

Là encore, les auteurs insistent sur l'influence capitale dévolue au terrain endocrinien sur l'évolution des phénomènes de choc. A l'appui de cette affirmation, ils montrent l'une de leurs malades faisant une crise d'asthme après ingestion d'extrait thyroïdien et ils rapportent les résultats expérimentaux de Garrelon, et Santenoise sur le vague et l'appareil thyroïdien. Ils font donc, encore une fois, du facteur endocrinien l'élément primitif dans la genèse de la diathèse colloïdo-clasique. Le fait, noté par eux, que leur deuxième malade restait une sympathicotonique après irradiation de son goitre et guérison de son asthme, aurait dû pourtant retenir leur attention davantage, et leur faire introduire quelque restriction dans leurs conclusions :

« On peut donc supposer que c'est par l'intermédiaire d'un déséquilibre de l'appareil nerveux végétatif provoqué et entretenu par le dysfonctionnement endocrinien qu'une maladie de la thyroïde peut créer un syndrome tel que l'asthme. » Antérieurement, le fait qu'ils avaient rencontré l'asthme dans l'hypocomme dans l'hyperfonctionnement thyroïdien avait conduit MM. Widal et Abrami à rejeter l'hypothèse

que ce soit directement par l'excès ou par le défaut de sa sécrétion spécifique que la glande crée le terrain favorable aux phénomènes de choc.

C'est là la divergence la plus notable entre la théorie de Léopold-Lévi et celle de Widal : dans la première, la thyroïde agit en viciant le milieu humoral, dans la seconde le trouble glandulaire modifie l'équilibre neuro-végétatif et par là l'aptitude au choc.

*
* *

Danielopolu est venu à son tour proposer l'explication du complexe asthme-Basedow contradictoire avec le complexe asthme-myxœdème. Pour lui, il n'y a ni forme sympathicotonique, ni forme vagotonique de Basedow, mais une forme unique qui est une *amphotonie*, c'est-à-dire une hypertonie de tout le système végétatif. Il note au passage que l'amphotonie prédomine dans tous les organes sur le groupe excitateur, que ce groupe soit le sympathique comme cela se passe au cœur et aux yeux, ou le parasympathique pour le tube digestif.

Par ailleurs, le mécanisme de régulation du tonus végétatif fait que, lorsqu'un des groupes est hyperexcité, le groupe antagoniste le suit dans le dessein de le contrebalancer et d'atténuer les effets de l'hypertonie du premier. De fait, l'amphotonie basedowienne est prouvée par l'épreuve de l'atropine combinée à l'orthostatisme : il en résulte que tant pour le sympathique que pour le parasympathique, l'exagération du tonus est manifeste : le syndrome de Basedow est

une hypertonie végétative générale, caractérisée par une amphotonie qui prédomine dans tous les organes sur le groupe excitateur, amphotonie due à un trouble — exagération ou altération — de la sécrétion thyroïdienne.

Il est, dès lors, facile d'expliquer l'apparition d'accès d'asthme : les muscles bronchiques ont une innervation double et antagoniste, le parasympathique représente le groupe excitateur, tandis que le sympathique est le groupe inhibiteur. Les muscles bronchiques s'adapteront à l'état d'amphotonie générale par une hypertonie prédominant sur le groupe excitateur. Il y aura spasme bronchique et accès d'asthme.

Pourquoi certains basedowiens et non tous font-ils de l'asthme? Danielopolu répond que, là comme ailleurs, il n'y a pas d'asthme sans facteur local, épine irritative pulmonaire : seuls auront de l'asthme parmi ces malades ceux qui ont une lésion scléreuse pulmonaire ou un motif d'anaphylaxie respiratoire.

Il faut reconnaître que cette théorie est séduisante et s'adapte exactement aux faits. Mis à part la question de l'épine pulmonaire admise par les uns, rejetée par les autres, cette conception est pourtant passible d'une objection, c'est qu'elle laisse dans l'ombre la nature même des rapports entre le trouble thyroïdien et le désordre neuro-végétatif.

*
* *

Quoi qu'il en soit, de ce trop long exposé, nous voudrions tirer quelques conclusions, aussi simples et

aussi brèves que possibles. Nous savons que dans l'état actuel de l'endocrinologie et de la question des interactions entre endocrines et sympathique, il est prématuré et hasardeux d'être trop catégorique. Aussi doit-on considérer ce qui va suivre comme de simples suggestions.

Il semble en premier lieu que l'on ne saurait trop insister sur l'importance qu'il y a à distinguer deux éléments, d'une part le *terrain* asthmatique, d'autre part les *paroxysmes* dyspnéiques et leur mécanisme pathogénique. On peut admettre *a priori* que les facteurs endocriniens, et spécialement thyroïdien, interviennent dans la constitution du terrain et dans l'écllosion de l'accès d'asthme. Mais il est peu probable que la nature de cette intervention soit la même dans les deux cas.

Et, tout d'abord, le tempérament asthmatique. Il est incontestable que dans la majorité des cas, l'asthme apparaît sur un terrain spécial, le plus souvent héréditaire. Habituellement, les antécédents familiaux d'un asthmatique montrent l'existence d'asthme chez un de ses parents, hérédité similaire, ou bien de migraines, d'urticaire, de coryza spasmodique, hérédité indirecte. Ce sont là des faits classiques d'ordre banal. On est convenu de grouper depuis Bouchard ces manifestations sous l'étiquette générique de neuro-arthritisme. Mais à côté de ce neuro-arthritisme héréditaire, il existe, et Sédillot a raison d'y insister, un neuro-arthritisme acquis, lequel se constitue progressivement à la suite d'une hygiène défectueuse (sédentarité, suralimentation, etc.). Dans l'un comme

dans l'autre cas, l'intervention des glandes endocrines, thyroïde en tête, est manifeste. Lesage, à propos de la débilité arthritique chez l'enfant, Buche dans sa thèse ont bien mis ces faits en évidence.

Et surtout, argument le plus probant en pathologie endocrinienne, l'épreuve thérapeutique est concluante. Depuis Lancereaux et Paulesco, les faits se sont accumulés qui ont montré l'amélioration de certains stigmates du neuro-arthritisme par l'opothérapie thyroïdienne. De quelle nature est la déficience thyroïdienne, comment agit l'extrait glandulaire, il semble que ce soit en modifiant la nutrition générale. Le Professeur Mouriquand a montré la thyroïde et les autres endocrines « postes de commandement de la nutrition ».

De fait, du point de vue qui nous occupe, la thyroïde peut être considérée comme le grand régulateur de la vie cellulaire; l'hyperthyroïdien brûle trop, et trop vite, brûle ses réserves plus vite qu'il ne les constitue et finalement maigrit et se cachectise; le myxœdémateux brûle peu ou pas et non seulement il n'éprouve pas le besoin de se constituer des réserves (anorexie caractéristique du myxœdème), mais encore des émonctoires, insuffisamment stimulés, ne remplissent plus leur tâche et laissent s'accumuler les déchets toxiques d'une nutrition viciée (œdèmes, infiltration des téguments). Entre ces deux extrêmes, le neuro-arthritique est simplement un ralenti de la nutrition, un bradytrophique; qu'on lui administre de l'extrait thyroïdien et l'on verra ses échanges augmenter, ses combustions s'accélérer, ses urines devenir plus toxiques.

Il semble donc que l'on puisse admettre les conclusions suivantes : ce que l'enfant arthritique hérite de ses parents c'est une glande thyroïde débile, en état de meïoprachie. Dès le début elle se montre insuffisante à remplir sa tâche et ainsi se constitue progressivement le terrain sur lequel on verra éclore quelques années plus tard, ou plus souvent lors de ce profond bouleversement endocrinien qu'est la puberté, soit l'asthme, soit le coryza spasmodique, ou la migraine.

Dans le cas de l'arthritisme acquis, c'est le sujet lui-même qui, au cours de son évolution, met son corps thyroïde en état d'insuffisance fonctionnelle. Ici intervient surtout la question de l'alimentation. De nombreux auteurs (R. Mc Carrison, C.-M. Torrès) ont montré le trouble profond qu'apportait dans le fonctionnement thyroïdien une alimentation viciée en qualité ou en quantité. C'est surtout lorsque le foie, usé avant l'heure, se trouve débordé que la thyroïde intervient en renfort ; si elle est, elle-même, déjà lésée, on conçoit qu'un déséquilibre brusque de la nutrition se produise alors.

Nous n'avons envisagé, au cours de ce qui précède qu'un seul aspect du problème : le comportement de la thyroïde dans cette auto-intoxication qu'est l'arthritisme. Mais d'autres intoxications, telles que l'alcoolisme, des infections et en premier lieu la syphilis, surtout héréditaire, sont des facteurs de dyspraxie thyroïdienne, sur lesquels nous nous proposons de revenir dans un chapitre d'ensemble sur l'étiologie de l'asthme endocrinique.

Par ailleurs, la place que nous venons de faire au corps thyroïde répond seulement au caractère prédominant que nous estimons devoir accorder aux troubles thyroïdiens dans cette pathogénie de l'asthme. Mais, de même que dans le goitre exophtalmique, l'hyperthyroïdie, fond thyroïdien commun à tous les cas, n'est souvent que la réaction à une insuffisance, que cette insuffisance soit elle-même thyroïdienne ou ovarienne ou pluriglandulaire, de même « dire asthme thyroïdien n'implique pas que les autres glandes à sécrétion interne ne soient troublées simultanément dans leur fonctionnement (il ne saurait en être autrement) et ne prennent pas part au syndrome observé. Mais c'est mettre en relief un des facteurs pathogéniques intéressants, tant au point de vue doctrinal que pratique, de cette forme d'asthme. Le fait que le traitement thyroïdien peut *guérir* l'asthme suffit pour admettre que des troubles thyroïdiens peuvent entraîner l'asthme par eux-mêmes ». (Léopold-Lévi.)

Ainsi le corps thyroïde intervient dans l'élaboration du tempérament asthmatique. Pouvons-nous mettre en évidence sa participation dans le déclenchement (mécanisme pathogénique) de la crise d'asthme.

Ce que l'on savait de la thyroïde glande « *vagotonisante* » semblait permettre d'échafauder des hypothèses aussi séduisantes que faciles. Mais, depuis, on a appris à considérer l'asthme non comme un syndrome d'hypervagotonie, mais bien d'amphotonie. Et, sur un autre terrain, les expériences de Garrelon et Santenoise sont venues prouver, avec une précision qui laisse peu de place au doute, que c'est le tonus du

vague qui retentit sur l'appareil thyroïdien. Non seulement la vagotomie haute, mais encore la simple administration d'atropine (avec un intervalle libre suffisant pour que la sécrétion glandulaire favorisant le choc soit éliminée) paralyse le vague et supprime ou atténue les phénomènes de choc.

Comme, d'autre part, aucune constatation expérimentale n'est en faveur : 1° de l'auto-anaphylaxie; 2° de l'anaphylaxie par extrait glandulaire, on ne peut se défendre de penser que c'est le déséquilibre végétatif qui influe sur la glande thyroïde et l'amène à sécréter des produits favorisant anormalement le choc. Est-ce à dire, alors, que l'asthme thyroïdien n'existe pas? Certes non, car, en premier lieu, une atteinte antérieure de la thyroïde peut avoir provoqué le déséquilibre végétatif (la pathologie endocrino-sympathique est riche en cercles vicieux analogues), et ensuite le déséquilibre neuro-végétatif peut n'être que l'intermédiaire entre le trouble fonctionnel d'une autre glande et la thyroïde.

Riches de promesses, mais beaucoup moins de faits précis, sont les recherches concernant le métabolisme du calcium. Nous croyons n'être contredit par personne en disant que c'est dans la connaissance plus exacte du métabolisme du calcium et aussi du potassium, que l'on trouvera la clef de bien des phénomènes pathologiques encore obscurs, et notamment des états de déséquilibre et d'instabilité du système nerveux végétatif. Que ce métabolisme soit réglé par des facteurs endocriniens, cela ne fait aucun doute et l'on voit que nous revenons à notre point de départ. Mais

cette étude en est encore à son premier stade, entravée qu'elle est par les difficultés techniques d'appréciation du taux de la calcémie.

Cependant, des faits nombreux montrent que l'hypocalcémie est un facteur puissant d'hyperexcitabilité neuro-végétative à prédominance parasympathique. De cette notion à l'idée de rechercher la calcémie chez les asthmatiques il n'y a qu'un pas vite franchi. Des Américains : Novak et Hollender, Pottenger, trouvèrent fréquemment une diminution du calcium sérique et leurs malades furent améliorés par le chlorure de calcium associé, il faut le souligner, à l'opothérapie thyroïdienne. Mais Broca a fait des recherches dont les résultats sont contradictoires avec les précédents : chez 10 asthmatiques, il a trouvé un taux de calcium sensiblement normal (1). D'où il conclut que le métabolisme du calcium n'est pas troublé dans l'asthme. Nous ne songeons pas à révoquer ses résultats en doute, mais nous nous bornerons à faire remarquer que les auteurs américains ont aussi eu des résultats négatifs, et à rappeler ce que nous avons dit concernant l'incertitude où l'on est d'apprécier la valeur du calcium circulant.

Il semble bien que la thyroïde intervienne dans la régularisation de la calcémie : Haushalter et Guérin, Parhon et Papiniace ont constaté, après thyroïdectomie, une augmentation du calcium éliminé. Marie Parhon a observé une diminution de la calcémie. D'autres signalent une *diminution* du calcium san-

(1) Il convient de souligner que Broca n'a étudié la calcémie que dans l'asthme infantile.

guin chez les hyperthyroïdiens et une augmentation chez les hypothyroïdiens : Siegler a vu une hypercalcémie notable chez quatre myxoédémateux. D'autres enfin avec Castex et Schteingart sont amenés à conclure que les états thyroïdiens n'ont aucune influence sur la calcémie. La question n'est donc pas encore résolue et appelle de nouvelles recherches. Cependant on ne peut manquer d'accorder une importance considérable aux constatations et aux conclusions de Waldorp et Treilles. Après avoir rappelé les recherches de Kraus et Zondek établissant qu'il y a une relation possible entre l'excitabilité du système nerveux végétatif et le taux des électrolytes antagonistes, K et Ca, ils exposent qu'ils ont examiné 26 sujets présentant des troubles thyroïdiens avec augmentation du M. B. Tous leurs malades à métabolisme élevé avaient de l'hypocalcémie et ceux dont le taux du calcium se rapprochait de la normale avaient été améliorés par le traitement calcique. Dans ces conditions, pour ces auteurs, l'hypocalcémie contribue à l'hyperexcitabilité neuro-végétative et explique les résultats heureux du traitement calcique chez ces malades. Parallèlement, Waldorp a étudié les rapports entre le métabolisme de base, la calcémie et l'excitabilité du système nerveux végétatif dans l'acromégalie. Dans quatre cas, il a trouvé un M.B. exagéré et une calcémie basse. Chez tous les malades prédominaient les réactions vagues et il existait de l'éosinophilie sanguine. Aussi Waldorp suppose-t-il que l'hypocalcémie joue un rôle dans la production du vagotonisme et il rapproche ces cas d'acromégalie avec vagotonisme des

cas de disthyroïdie avec amphotonisme et il note que l'abaissement du taux du calcium sérique peut donc être en relation avec des *modalités différentes* de déséquilibre neuro-végétatif. Peut-être la glande en cause interviendrait-elle pour déterminer le sens de ce déséquilibre ?

Nous ne voulons pas insister davantage. Il nous paraît difficile, dans l'état actuel des diverses questions que nous avons envisagées, d'être plus explicite. Nous retiendrons seulement l'existence probable d'interactions multiples et variables entre le sympathique (dans son sens large) et le corps thyroïde, l'action certaine qu'exerce le vague sur la sécrétion thyroïdienne, et enfin la part prépondérante, que nous ne pouvons que soupçonner à l'heure actuelle, que l'étude de la calcémie est appelée à prendre dans le diagnostic des troubles neuro-végétatifs d'origine thyroïdienne.

Nous avons surtout cherché à montrer, au cours de ce chapitre, que l'existence d'une asthme thyroïdien est indéniable, que la participation de la thyroïde dans certaines formes d'asthme est prouvée par l'efficacité du traitement opothérapique, et enfin que la pathogénie et le mécanisme pathogénique de cette participation présentent encore bien des inconnues.

CHAPITRE II

Asthme et sphère génitale féminine

- I. Les faits anciennement connus : influence des règles, de la ménopause, de la grossesse, des lésions utéro-ovariennes.

Les théories anciennes: l'auto-intoxication; théorie du réflexe nasal.

- II. Etat actuel de la question : asthme rythmé par le fonctionnement ovarien ; intervention d'un facteur thyroïdien ; asthme ovarien. Théories. Conclusions.

Les faits montrant la relation entre l'asthme et le fonctionnement normal et pathologique de l'appareil utéro-ovarien sont connus depuis longtemps.

Mais tandis qu'autrefois on incriminait indistinctement l'utérus et l'ovaire, et, plus volontiers, l'utérus, aujourd'hui on s'attache plutôt au retentissement que

le dysfonctionnement des ovaires peut avoir sur l'évolution de l'asthme et l'éclosion des paroxysmes.

I. -- Les faits anciennement connus

La simple observation avait incité les cliniciens à établir, dès longtemps, un rapport entre la venue d'une crise d'asthme et l'apparition des règles. Dans l'ignorance où ils étaient de l'origine réelle de cet asthme, R. Bree (1797), Salter (1860), l'avaient étiqueté asthme hystérique, asthme cataménial. Ils entendaient seulement indiquer par ces épithètes la relation apparente entre l'utérus et l'asthme.

Ces notions n'avaient d'ailleurs pas recueilli l'approbation unanime. G. Sée ne se montre pas tendre pour l'hypothèse d'un asthme d'origine ovaro-utérine : « Les fonctions génitales, la puberté, les époques des règles, l'époque critique ne paraissent avoir que des rapports contestables avec la manifestation du paroxysme. Chez une malade de Robert Bree, les paroxysmes revinrent à chaque retour des menstrues pendant les trois ans qui précédèrent la ménopause ; mais ce fait est apocryphe, car il s'agissait évidemment d'une hystérie. » Ainsi s'exprimait-il dans son article du *Dictionnaire de Jaccoud*.

A peu près à la même époque, Trousseau, nous l'avons vu, n'est, de son côté, pas très explicite sur ces faits d'asthme cataménial.

En revanche, depuis cette époque les observations se sont multipliées, tendant à préciser les rapports de

l'asthme avec les épisodes de la vie génitale de la femme, puberté, menstruation, grossesse, ménopause, et avec les affections de l'appareil génital.

Lévy, de Venise, cite l'observation d'une jeune fille qui, à chaque époque menstruelle, avait des attaques prolongées d'asthme. Baréty, celle d'une femme qui était prise d'accès d'asthme presque toujours à l'occasion de ses époques.

Joal a publié une observation typique : Il s'agit d'une femme de 43 ans. A l'âge de 15 ans, elle a eu des accès d'oppression qui ont disparu avec les premières règles. A la première suppression des règles, retour des accès d'oppression. L'écoulement menstruel fait défaut pendant cinq époques ; pendant ce laps de temps, la malade est constamment opprimée. Les accès de dyspnée sont intenses chaque mois, au moment où les règles auraient dû se montrer ; à ce moment aussi elle a de l'enchifrènement et des étournements par accès. Trois mois avant de consulter Joal, les menstrues reviennent abondantes, la dyspnée s'améliore. Deux mois après, violentes crises d'asthme, les règles attendues pour le jour suivant n'apparaissent pas. Depuis, elle a de fréquents accès nocturnes. Ultérieurement Joal la guérit par des cautérisations nasales.

La ménopause a, elle aussi, une influence néfaste : elle *aggrave* l'asthme préexistant, *provoque le retour* d'un asthme apparu dans l'enfance et disparu à la puberté, ou enfin *crée de toutes pièces* un asthme sérieux, avec souvent de l'hypertension et un peu d'albumine dans les urines. Maranon, au cours des der-

nières années, a beaucoup insisté sur cet *asthme de la ménopause*, très fréquent d'après lui.

Les lésions pathologiques interviennent elles aussi pour provoquer l'asthme. Küss croit que des excitations parties des lésions utéro-ovariennes peuvent produire l'asthme. Brügelmann a observé une femme guérie d'un asthme franc par des cautérisations nasales. L'asthme disparu, l'excitation utérine persistait et les crises revinrent avec de l'hydrorrhée nasale abondante. Le plus souvent l'écoulement nasal se manifestait à l'époque menstruelle. A l'examen du col on trouva une érosion et du spasme. Après une dilatation du col l'asthme disparaît. Aussitôt qu'il reparait une séance de dilatation le fait cesser.

Moncorgé a également vu une femme qu'on était obligé de dilater avant chaque époque. Engelmann a vu l'asthme disparaître chez une femme à qui il avait redressé l'utérus en rétroflexion. Il a vu les accès revenir quand la rétroflexion se rétablissait.

Enfin, un fibrome, avec ou sans métrorragie, une annexite peuvent être responsables de l'asthme. Moncorgé en a observé une douzaine de cas.

La grossesse exerce également son influence sur la marche de l'asthme. Elle l'aggrave, éventualité rare, ou l'améliore dès le début, ou plutôt à partir du troisième mois, cas fréquent, ou enfin le guérit. Rabin a vu une malade que quatre grossesses successives ont mis à l'abri de toute attaque d'asthme. L'asthme n'entrave guère l'évolution de la grossesse; on voit partout citées l'observation de Chambrelent où une femme en travail mourut en pleine crise d'asthme, celle de Ja-

kins qui dut recourir à l'accouchement forcé pour faire cesser les accès chez une femme asthmatique héréditaire, et une autre de Boisseau en tous points semblables.

Le coït peut avoir une influence fâcheuse : une malade de Rozier eut à cet instant psychologique un accès d'asthme si violent qu'il nécessita l'intervention du médecin.

Nous en avons fini avec cette revue presque historique des relations de l'asthme avec la vie génitale de la femme. Signalons pourtant encore que toute une pléiade d'auteurs s'est attachée à cette question à l'époque où le problème du terrain dans l'asthme n'était guère étudié qu'avec les ressources de la clinique : Joal, Percepied, Delacour, Galup, et encore récemment Curschmann en ont étudié toutes les modalités dont voici un résumé très bref :

Les lésions utéro-ovariennes, la grossesse, la puberté, la ménopause ont une influence considérable sur la genèse et l'évolution de l'asthme chez la femme. En ce qui concerne les règles, le plus souvent l'accès franc, ou le phénomène asthmoïde se produit deux, trois, quatre jours avant l'arrivée des règles ; l'écoulement sanguin le soulage habituellement parfois le « guérit » ; il est beaucoup plus rare de le noter à la fin des époques. Les règles manquent-elles pas hasard pour une raison indéterminée, un accès *souligne* cette absence ; sont-elles insuffisantes, un certain malaise asthmoïde peut s'établir jusqu'à la période cataméniale suivante. (Moncorgé.)

Les théories anciennes

Tous les auteurs que nous avons cités ne se contentèrent pas d'observer les faits, ils cherchèrent à les expliquer. D'où l'origine d'une multitude de théories pathogéniques.

Loin de nous l'idée de vouloir les reprendre une à une, cela ne cadre absolument pas avec l'esprit de cette étude ; mais nous voulons pourtant dire quelques mots de deux d'entre elles, celle de l'*intoxication*, puis la théorie du *réflexe nasal*, à laquelle d'importantes contributions cliniques (P. Bonnier), et plus récemment le rapport d'Halphen au Congrès de la Société française d' O. R. L. (1925) ont donné un regain d'actualité tout en confirmant sa valeur.

Parmi les faits, il convient d'établir une distinction valable encore aujourd'hui, et de les classer en deux groupes : d'une part la menstruation et ses troubles, la grossesse, la ménopause, pour lesquelles on est en droit de faire intervenir une viciation des humeurs de l'organisme, une auto-intoxication ; d'autre part, les lésions pathologiques, infectieuses ou mécaniques, de l'appareil utéro-ovarien — et *accessoirement* la menstruation et la grossesse — pour lesquelles l'hypothèse qui se présente la première à l'esprit est celle d'un désordre nerveux localisé d'abord au plexus hypogastrique puis diffusé à l'ensemble du système nerveux.

1. — *Théorie de l'auto-intoxication*

Après les théories antiques de la pléthore, de la poussée fluxionnaire, de l'infection, est venue la théorie de l'auto-intoxication.

Il est incontestable qu'au moment des époques menstruelles il se produit un trouble passager de la nutrition avec modification des échanges : les sédiments uratiques abondent dans les urines, la diarrhée est fréquente, les acides gras communiquent une odeur parfois nauséabonde à l'haleine, aux sécrétions cutanées. On a pensé que ces différentes perversions traduisaient une modification du milieu humoral, avec rétention de déchets toxiques les jours précédant les règles et élimination de ces déchets au moment du molimen cataménial. D'où l'atteinte des centres pneumobulbaires qui traduisent leur souffrance chez certaines femmes, présentant un terrain favorable, par de l'asthme, chez d'autres par des migraines, de l'urticaire, des poussées d'acné ou d'herpès. Ainsi s'expliquerait que des malades ne présentent de crises d'asthme que lors d'une absence des règles.

Ces hypothèses cadrent avec certains faits et certaines théories.

C'est ainsi que Tuffier a proposé la théorie suivante de la menstruation : pendant toute la période génitale de la femme, son organisme fabrique une toxine dont la dose, progressivement croissante, est, après un mois, suffisante pour agir sur l'ovaire. C'est de là que

part l'action sur la muqueuse utérine qui laissera s'écouler le sang vicié et fera disparaître la toxémie.

Quant à Wertz, il pense que c'est au niveau de la muqueuse utérine traumatisée que se ferait la résorption des toxines. De là, elles passeraient dans la circulation et pourraient venir impressionner le bulbe.

2. — *Théorie du réflexe nasal*

La théorie la plus simple, et elle a vu le jour, consiste à penser que le désordre nerveux créé au niveau du plexus hypogastrique par une lésion utérine, les tiraillements des ligaments génito-sacrés que provoque une rétroversion, par exemple, se transmet jusqu'au bulbe. Il y aurait là un réflexe simple créé par cette véritable épine irritative. Faut-il rappeler la contraction diaphragmatique, brutale, traduite par un bruit expiratoire rauque que produit le chirurgien lorsque, au cours de l'hystérectomie il attire fortement l'utérus à lui (cri du Douglas).

Mais, dès longtemps, on introduisit dans cette théorie *un nouvel élément*, LE FACTEUR NASAL.

Fliess, le premier, assura que toute femme présente au moment de ses règles une congestion du tissu érectile de la pituitaire. Après lui Seifert, et bien d'autres auteurs, allemands surtout, confirmèrent ces données et l'on décrivit deux *taches génitales* du nez : l'une à la tête du cornet inférieur, l'autre au niveau du tubercule de la cloison.

Les choses se seraient alors passées ainsi : tandis que chez un sujet normal l'hypérémie cataméniale de

la pituitaire ne détermine qu'un peu d'obstruction nasale, un peu d'enchifrènement, au maximum une épistaxis bénigne, chez certaines prédisposées ayant une petite lésion locale (crête de la cloison, hypertrophie des cornets, déviation de la cloison) jouant le rôle d'épine localisatrice, il y a à chaque époque des crises d'éternuements avec hydroporrhée abondante, ou bien, si la femme est entachée d'arthritisme, une crise d'asthme apparaît.

Ainsi était constitué un double réflexe : de la sphère génitale au nez, réflexe presque physiologique, et du nez au bulbe pour aller au poumon, second réflexe, *pathologique* celui-ci, provoquant l'attaque d'asthme.

De fait, on a amélioré et même guéri des asthmes et des coryzas spasmodiques par le moyen de cautérisations nasales aux points d'élection. Dans l'esprit des auteurs, on supprimait l'asthme en barrant la route à l'ébranlement nerveux.

On sait quel retentissement cette théorie a connu lorsqu'elle fut appliquée par Pierre BONNIER. Bonnier généralisa cette conception à tous les phénomènes pathologiques. Toutes les affections pouvaient être guéries par de petites cautérisations appliquées à un point précis de la muqueuse nasale. Un léger choc nerveux était transmis au centre bulbaire correspondant dont le fonctionnement redevenait aussitôt normal. De fait, mis à part toutes les exagérations qu'a suscitées la méthode de Bonnier, on trouve en parcourant son livre sur la centrothérapie de très nombreuses observations d'asthme d'origine ovaro-utérine guéri par

le traitement nasal. (Asthme : obs. 35, 36, 37, 38, 47. — Excitation génitale: obs. 4, etc.).

Tout dernièrement (1925) HALPHEN, dans son rapport sur *les phénomènes sympathiques en rhinologie*, et dans la thèse de son élève Rebillard, est venu rappeler tous ces faits et apporter de nombreuses observations analogues à celle-ci :

Mlle B... voit, dans la semaine qui précède ses règles, survenir une angoisse respiratoire avec enchifrènement, énophtalmie, céphalée, tachypnée, puis, si aucune thérapeutique n'est instituée, une véritable crise d'asthme avec rejet de sécrétions filantes, diarrhée, pollakiurie, polyurie. Si l'anesthésie du ganglion sphéno-palatin est pratiquée au début de la crise, tous les phénomènes s'arrêtent comme par enchantement. Si l'intervention n'est faite qu'après le déclenchement de la crise d'asthme, les phénomènes nasaux, sensitifs, abdominaux s'arrêtent, mais la crise trachéo-bronchique persiste, atténuée seulement. (Rapport, p. 210.)

Au lieu des cautérisations des cornets, Halphen propose l'anesthésie du ganglion sphéno-palatin par attouchement au *mélange de Bonain*, ou par infiltration à l'alcool. Mais surtout, partant de la constatation des mêmes faits que ses devanciers, il propose une pathogénie différente, faisant intervenir des facteurs nouveaux en particulier les glandes endocrines.

Ceci nous amène à envisager l'état actuel de la question.

II. — Etat actuel de la question des rapports de l'asthme et de l'ovaire

Nous reprendrons la distinction que nous avons établie antérieurement entre l'asthme sous la dépendance possible ou avérée d'une lésion utérine et l'asthme en corrélation clinique avec la fonction ovarienne.

Il faut envisager :

1. — Les asthmes proprement utérins

provoqués et entretenus par une lésion, infectieuse ou mécanique de l'utérus : fibrome, métrite cervicale, vice de position, *enclavement de l'utérus gravide* (1), etc.

NOUS NE LES ÉTUDIERONS PAS.

2. — Les asthmes rythmés par le fonctionnement ovarien

Nous avons montré comment la puberté, la grossesse et la ménopause influent sur la marche de l'asthme ; nous avons précisé aussi comment la menstruation normale ou troublée suscite l'apparition de paroxysmes asthmatiques ; l'accès d'asthme précédant le plus souvent le flux menstruel de trois à cinq jours, et signalant pas une intensité inusitée l'insuffisance des règles ou leur absence.

Puberté, menstruation, grossesse, ménopause sont les quatre grands phénomènes de la vie génitale de la femme, on peut même dire de la vie de la femme, car.

(1) Observation communiquée par M. le Docteur Cordier.

avec Maranon, nous pensons que, PASSÉ L'ÂGE CRITIQUE, L'ORGANISME FÉMININ EST ET DEMEURE DÉSÉQUILIBRÉ PAR LA DÉFICIENCE DE L'OVAIRE.

Mais ces rapports, ces corrélations très étroites entre l'asthme et la vie génitale de la femme qui eussent semblé devoir préciser la doctrine de l'asthme ovarien ont, au contraire, contribué à reléguer au *second plan* l'ovaire et mettre au premier plan une autre glande. Tous les manuels d'accouchements, les plus anciens comme les plus récents contiennent une phrase fatidique : Le corps thyroïde s'hypertrophie pendant la grossesse. Cet axiome classique, qui incita Ley à essayer de l'opothérapie thyroïdienne chez sa malade, a été le point de départ de toutes les recherches qui ont mis en pleine lumière le *facteur thyroïdien* dans l'asthme rythmé par la fonction ovarienne. Est-ce à dire qu'il n'existe pas un asthme proprement ovarien ? Certes non, et Léopold-Lévi, que l'on ne peut suspecter de restreindre le rôle de la thyroïde, en reconnaît lui-même l'existence. D'autres observateurs confirment ces données. Cependant, il faut avouer que l'asthme purement ovarien n'a, à l'heure actuelle, qu'une place restreinte à côté de l'asthme thyro-ovarien.

a) *Intervention d'un facteur thyroïdien*

De nombreuses constatations cliniques ou expérimentales, ce que l'on sait des interactions glandulaires, ont permis d'établir qu'il existe un balancement entre l'ovaire et la thyroïde : à l'insuffisance ovarienne cor-

respond une hyperactivité thyroïdienne, en outre, le corps thyroïde réflète par son fonctionnement et son aspect même l'influence qu'exerce sur lui l'ovaire dans chacune des phases de son cycle évolutif, phase pubérale, cataméniale, gravidique, ménopausique.

Il est d'observation courante qu'un petit goitre juvénile apparaisse ou disparaisse à la puberté, que les règles soient marquées par un peu de dysphagie et une légère intumescence du corps thyroïde, que le cou s'hypertrophie au début de la grossesse (le signe du collier des anciens) ou lors de la ménopause. On sait par ailleurs que les basedowiennes présentent souvent les signes cliniques patents d'une insuffisance ovarienne (règles courtes ou absentes ou irrégulières, utérus infantile) et que la majorité des symptômes de la ménopause (mais non tous, car il y a d'autres interactions glandulaires [Maranon]) peut être imputée à un dysfonctionnement thyroïdien dans le sens hyper.

Ces relations intimes entre la sécrétion thyroïdienne et la fonction génitale ont amené les auteurs américains à employer, pour désigner la thyroïde, l'expression imagée suivante : « The uterus of the neck ».

Ces faits épars n'avaient en eux-mêmes rien de concluant, il fallait les coordonner, en préciser les détails, et, dans notre cas, en faire l'application à l'asthme. C'est ce qu'ont fait Lange, Ley, Gauthier de Charolles, Léopold-Lévi, Nicolas, Mortier, Widal et ses élèves...

Il convient de revenir successivement sur les phé-

nomènes apparaissant au cours de la grossesse, de la menstruation et de la ménopause.

•

Ley, le premier, signale qu'il eut l'idée de donner des tablettes d'iodothyline à sa malade parce que, dit-il, il fut frappé de la disparition des crises d'asthme, et de l'état inaccoutumé de mieux-être que présentait cette femme lorsqu'elle était enceinte. L'amélioration fut immédiate et durable, à condition que le traitement fut repris de temps à autre.

Un peu plus tard, Léopold-Lévi et H. de Rothschild ont montré que la grossesse réalise une véritable *autothérapie thyroïdienne*.

La grossesse exalte le fonctionnement de la thyroïde : Freund, Lange l'ont montré.

La phase d'hyperthyroïdie est d'ailleurs, suivant la règle, précédée d'une phase d'hypothyroïdie, au moins relative. Le plus souvent, les signes d'hyperthyroïdie ne se manifestent qu'à partir du *quatrième* mois de la grossesse.

Souvent, le myxœdème est amélioré pendant la gestation (Ballet et Enríquez). Fréquemment, du reste certaines femmes se portent mieux pendant le cours de la grossesse et ressentent une impression de mieux-être global.

Léopold-Lévi et H. de Rothschild ont confronté ces données avec l'influence que la grossesse exerce sur certaines affections par ailleurs améliorées ou guéries par la médication thyroïdienne.

Chez 10 migraineuses sur 12, ils ont noté la disparition habituelle de la migraine pendant la grossesse. Des résultats analogues ont été constatés pour le rhumatisme chronique.

Enfin, pour l'asthme, outre la malade de Ley, outre celles de Hertoghe, Nicolas apporte 32 observations. Sur ces 32 malades, il en est 16 qui eurent une période d'amélioration ou de guérison apparente de l'asthme pendant la grossesse, et 2 qui éprouvèrent une atténuation de la maladie.

De même, la malade de MM. Widal, Abrami, de Gennes, celle de Mlle Mortier, celle de Duvernay, plusieurs de nos malades n'ont peu eu de crises d'asthme tant que dura la gestation. Dès après l'accouchement, pendant l'état puerpéral, les crises ont repris pour certaines de ces malades.

Rapin cite aussi l'observation d'une malade que quatre grossesses successives mirent à l'abri d'urticaire et d'asthme dont elle souffrait auparavant.

D'un point de vue un peu différent, Fruhinsholz est arrivé à des conclusions équivalentes : si la grossesse survient chez une femme atteinte antérieurement d'insuffisance thyroïdienne, deux cas doivent être envisagés :

a) S'il s'agit d'une femme ne présentant que de petits syndromes d'hypothyroïdie (migraines, asthme, rhumatisme chronique), il semble que l'action stimulante de la gestation sur le corps thyroïde devenu plus actif, soit capable d'améliorer nettement l'hypothyroïdie.

b) S'il s'agit d'une femme, présentant des symptô-

mes de myxœdème (myxœdème fruste puisque la grossesse n'est guère possible dans les cas de myxœdème) des accidents graves peuvent survenir au cours de la gestation (albuminurie, œdèmes, éclampsisme et éclampsie vraie).

De cette revue rapide se dégagent deux faits importants :

En premier lieu, il existe une autothérapie thyroïdienne de la grossesse. Peut-être due à la suspension de l'effet inhibiteur que l'ovaire réalise sur la thyroïde en temps normal, des signes manifestes traduisent l'hyperactivité thyroïdienne ;

En second lieu, pendant la grossesse sont améliorées ou guéries des affections que l'on sait être d'origine dysthyroïdiennes, puisque guéries par l'opothérapie thyroïdienne.

De ces prémisses découle la conclusion logique que l'asthme amélioré pendant la grossesse provient d'un dysfonctionnement plus probablement thyroïdien qu'ovarien. C'est là ce que Léopold-Lévi et H. de Rothschild ont pu assurer dès 1908.

..

Il existe de même une étroite dépendance entre la sécrétion du corps thyroïde et celle de l'ovaire dans le cycle cataménial.

Outre l'aménorrhée presque constante des basedowiennes, il nous faut rappeler que dans l'hypothyroïdie, au contraire, il est habituel de constater des menstrues abondantes et prolongées, parfois des mé-

norragies considérables, ce qui indiquerait une action de suppléance de la fonction thyroïdienne exercée par la muqueuse utérine. Dans le même sens plaide le fait, sur lequel nous avons déjà insisté, que l'apparition de l'écoulement menstruel s'accompagne ordinairement d'une sédation des phénomènes dyspnéiques chez les asthmatiques.

De même on attribue l'hypertrophie du corps thyroïde précédant les règles à l'action du corps jaune : celui-ci produirait une vaso-dilatation intense de la glande en même temps qu'un abaissement de la pression sanguine : Hallion a montré que l'injection d'extrait d'ovaire provoque une vaso-dilatation et une augmentation de volume de la thyroïde.

Le corps thyroïde contribue pour une part non négligeable à la fixation de l'arsenic. Or, certains accidents de l'intoxication arsenicale : diarrhée, acné, phénomènes éruptifs, sont de même ordre que ceux de la période pré-menstruelle et la diarrhée qui accompagne souvent le début des règles a été attribuée à un excès d'arsenic en circulation (Mortier). On sait aussi que ce métalloïde existe en quantité notable dans le sang des règles.

De ces faits, on peut conclure que, dans le fonctionnement normal de l'ovaire, synergique avec celui de la thyroïde, la muqueuse utérine joue le rôle d'un émonctoire éliminant l'excès de certaines substances en circulation avant les règles (Tuffier) et en rapport avec la sensibilisation de l'organisme, cet excès étant démontré par une recrudescence à cette époque d'accidents relevant de la colloïdoclasie : asthme, épilepsie, urticaire.

Tous ces arguments nous amènent à penser qu'il existe dans la phase pré-menstruelle un état d'hyperthyroïdie, physiologique sans doute, mais facilement perturbée par de nombreux facteurs, qui, survenant chez une hypothyroïdienne chronique, complètera le syndrome de l'instabilité thyroïdienne de Léopold-Lévi. Nous trouvons donc réunies ici toutes les conditions requises par cet auteur pour qu'apparaisse une crise d'asthme dans les jours qui précèdent les règles, et c'est, en effet, ce qui se produit. Ainsi, là encore, comme nous l'avons vu pour la grossesse, comme nous allons le voir pour la ménopause, le mécanisme prochain du paroxysme dyspnéique paraît être thyroïdien et non ovarien.

..

Tout un ensemble de constatations analogues peut être fait à propos de la ménopause. Curschmann, Maranon ont développé la théorie de l'origine pluri-glandulaire de la crise de la ménopause, montrant qu'à l'insuffisance ovarienne correspondent une *sur-activité thyroïdienne, surrénale* et une *hypoactivité hypophysaire*, en même temps que se produit un *déséquilibre complet du système nerveux végétatif*. Mais il faut surtout retenir que la plupart des manifestations cliniques de l'âge critique : bouffées de chaleur, sueurs, palpitations, trépidation intellectuelle et physique extériorisent l'hyperthyroïdie, ou plutôt la dysthyroïdie, car, si, dans la majorité des cas, les signes de la série hyper prédominent, on peut toujours trou-

ver un signe trahissant un déficit thyroïdien et on sait que, par un renversement de la réaction thyroïdienne habituelle on a pu observer un myxœdème de la ménopause (Obs. de Widai et Abrami entre autres).

Cette variabilité de la réaction thyroïdienne est expliquée pour Laemmer par le cycle suivant : insuffisance ovarienne amenant une dysthyroïdie neutre (autrement dit une perturbation dans les éléments sécrétoires de la thyroïde) ; celle-ci ne devient hyperthyroïdie qu'en raison du terrain végétatif individuel qui serait alors à tendances sympathicotoniques. Si le terrain végétatif individuel était, au contraire, à tendances parasympathicotoniques, la dysthyroïdie neutre deviendrait hypothyroïdie, d'où l'explication des myxœdèmes de la ménopause.

Cette hypothèse peut éclairer dans une certaine mesure, en faisant intervenir le terrain antérieur prédisposant, l'apparition de l'asthme de la ménopause. Mais nous voyons encore que cet asthme est thyroïdien puisque, sans l'intervention du facteur thyroïdien, l'ovaire insuffisant de la ménopause paraît incapable à lui seul de faire apparaître l'asthme.

Il y a lieu pourtant d'établir une *distinction* entre l'asthme apparu ou aggravé lors de la ménopause de l'asthme rythmé par le molimen cataménial et amélioré par la grossesse.

Ce dernier peut n'être que thyroïdien, exclusivement thyroïdien et amélioré par le seul traitement thyroïdien. Il est, certes, influencé par les épisodes de la vie génitale, mais c'est par suite du balancement harmonieux et continu des fonctions thyroïdiennes et

ovariennes, que nous avons essayé de mettre en évidence. Le cycle ovarien exerce sur lui une influence physiologique, au même titre que sur toutes les autres manifestations de l'activité thyroïdienne normale, ou, dans notre cas, pathologique (dysthyroïdie et instabilité).

Au contraire, dans l'asthme de la ménopause le facteur ovarien prend une part effective. L'élément thyroïdien intervient assurément, mais il n'est ici qu'une réaction à un trouble ovarien, réel, durable. Une confirmation de cette idée se trouve dans le fait que l'opothérapie ovarienne qui amène une sédation du basedowisme de la ménopause peut aussi améliorer l'asthme apparu en même temps ; retenons aussi la notion toute récente que l'ovaire intervient dans la régulation de la calcémie : le taux du calcium sérique s'abaisse après castration ovarienne (Dalsace et Guillaumin).

En résumé, l'asthme de la ménopause peut être appelé thyro-ovarien, ou même asthme ovarien pur.

b) *Existence d'un asthme ovarien*

Des faits cliniques établissent sa réalité (Léopold-Lévi, F. Claude et Saleur), des données expérimentales permettent d'interpréter ces faits.

Nous ne voulons pas reprendre pour l'asthme ovarien ce que nous avons déjà eu l'occasion d'exposer à plusieurs reprises : l'asthme par dysovarie exige pour se manifester un terrain héréditaire et accru par le trouble ovarien, ou bien créé de toutes pièces par ce

seul trouble ; une instabilité du système nerveux végétatif, une épine irritative localisatrice et enfin une cause provocatrice.

L'observation de F. Claude et Saleur est particulièrement démonstrative à ce point de vue : il s'agissait d'une jeune fille de 16 ans, devenue asthmatique peu de temps après l'installation de ses règles. Antécédents héréditaires chargés (asthme, migraine, urticaire). La crise d'asthme apparaissait quatre à cinq jours avant les règles, durait quarante-huit heures. Bientôt s'installèrent des troubles des règles dont la durée s'accrut et finalement arriva à s'étendre sur une période de trois semaines. Un traitement par l'extrait ovarien amena une sédation de l'asthme et le retour des règles à la normale. Mais quelques mois après l'asthme reparut, les pertes sanguines devinrent presque continuelles et on nota alors un nouveau symptôme : à l'époque du mois où survenait autrefois chaque menstrue apparaissaient de vives douleurs abdominales siégeant dans la fosse iliaque droite.

L'appendicectomie fut faite (appendice sinueux, gonflé, un peu rouge). On constata à ce moment que les ovaires étaient fortement hypertrophiés.

Après l'intervention une transformation complète se produisit dans l'état de la malade : les règles reprirent leur rythme normal, les crises d'asthme disparurent.

Les auteurs font remarquer que ce cas répond exactement au schéma que nous avons indiqué : un terrain héréditairement préparé et entretenu par une perturbation du fonctionnement des ovaires ; une

épine irritative asthmogène constituée par une appendicite chronique ; enfin, un appareil respiratoire rendu vulnérable par une pneumonie antérieure suivie de bronchites répétées. Ils soulignent ensuite que, outre le rôle prédisposant du flux cataménial, on est en droit d'admettre dans leur cas qu'il y avait dysovarie. La preuve en fut fournie par l'influence heureuse de l'extrait d'ovaire et par le dérèglement progressif des périodes menstruelles.

Cette observation est donc vraiment d'un grand intérêt au point de vue doctrinal et doit être retenue.

Assez analogue est une observation de Léopold-Lévi dont voici le sommaire : *Hérédité. Bronchites. Emotions. Neuro-arthritisme par instabilité thyroïdienne. Insuffisance ovarienne. Asthme ovarien. Amélioration par la lutéinothérapie. Rechute. Nouvelle transformation par la reprise du traitement.* Chez cette malade malgré la présence de signes de dysthyroïdie on avait été amené à lui donner de l'extrait ovarien par suite de l'aggravation de son asthme, lorsque les règles avaient manqué pendant six mois (à la suite d'une thyphoïde), et aussi à cause des irrégularités menstruelles ; enfin, le traitement thyroïdien avait échoué.

A propos de ce cas, Léopold-Lévi déclare que la notion d'un asthme ovarien lui paraît suffisamment établie pour que l'on songe à administrer de l'extrait d'ovaire en cas d'échec de l'opothérapie thyroïdienne.

E. Escande rapporte un cas de ce genre: jeune fille de 18 ans, antécédents asthmatiques. Au deuxième jour d'une période menstruelle, elle était en voiture lorsque les chevaux s'emportèrent. Vive frayeur, ar-

rêt des règles qui, jusqu'alors, avaient été normales, abondantes, d'une durée de cinq à six jours. Lors des époques suivantes, tous les symptômes habituels se manifestèrent, sauf l'écoulement sanguin. Par contre, crise d'asthme qui, dans la suite, se reproduisit chaque mois pendant cinq ans et demi. L'écoulement menstruel faisait toujours défaut. La malade s'était mariée entre temps sans que les règles fussent revenues après le mariage. La mémoire se mit à faiblir en même temps qu'avaient lieu, tous les deux ou trois mois de grandes crises d'hystérie. Escande guérit la malade par l'opothérapie ovarienne. L'époque qui devait suivre le début du traitement fut en effet marqué par le retour des règles, d'abord peu abondantes, puis progressivement normales après cinq mois de traitement. Disparition de l'asthme et des phénomènes hystériques.

La malade de notre observation XIV, chez laquelle un asthme infantile, disparu à la puberté, reparut lors d'une aménorrhée passagère, fut également guérie par la lutéinothérapie qui provoqua le retour des règles.

Fishberg, Carrasco ont, eux aussi, guéri des malades par l'extrait d'ovaire et de corps jaune.

Pour terminer, rappelons que Moncorgé a traité deux asthmatiques héréditaires qui n'avaient jamais été réglées.

Telle est la contribution clinique que nous pouvons apporter à propos de l'asthme ovarien. C'est relativement peu si l'on songe à la place considérable que nous avons dû accorder à l'asthme thyroïdien.

Nous pensons que, quelle que soit la pathogénie in-

time de l'asthme thyroïdien, elle doit être, *mutatis mutandis*, applicable à l'asthme ovarien vrai. Nous nous rencontrons avec Léopold-Lévi qui estime qu'on trouve « des causes qui agissent sur la glande génitale pour en amoindrir le fonctionnement et un état neuro-humoral qui vient troubler le centre asthmogène prédisposé. Interposé entre les causes et l'état humoral, est l'ovaire lui-même, qui, par son action indéniable sur la nutrition et sur le système nerveux, peut remplacer le corps thyroïde dans la production de l'asthme ».

Cependant, avant de conclure il nous reste à exposer toute une série de faits qui peuvent permettre une compréhension plus facile de l'asthme ovarien.

A.-C. Guillaume avec H. Lagrange à propos du glaucome d'origine endocrine, puis avec R. Godel a montré les variations du tonus neuro-végétatif qui se produisent pendant la phase prémenstruelle et les règles elles-mêmes, ce qu'il a appelé la *crise cataméniale*.

La fonction menstruelle détermine dans l'organisme, chaque mois, une crise oscillante vago-sympathique, variable en intensité suivant le degré d'obération des fonctions menstruelles, et qui se caractérise: par un état de sympathicotonie pendant les quelques jours qui précèdent l'hémorragie cataméniale; une vagotonie qui coïncide avec ce flux; une recrudescence vagotonique précédant l'installation de la période de sympathicotonie. On comprend facilement l'importance pathologique de ce cycle de déséquilibre nerveux organo-végétatif menstruel.

Villaret, Saint-Girons et Grellety-Bosviel, dans leurs travaux sur la tension veineuse, ont décrit un syndrome d'hypertension veineuse d'insuffisance ovarienne: l'insuffisance ovarienne s'associe à l'acrocyanose et à l'augmentation de la pression veineuse laquelle de 12 centimètres s'élève jusqu'à 35 centimètres d'eau. L'opothérapie ovarienne abaisse dans ce cas la tension veineuse, cet abaissement coïncidant avec une exagération des règles. Or, et c'est là le point intéressant, d'après l'étude de ces auteurs sur les variations de la tension veineuse au cours de la recherche du R. O. C., il apparaît que les sujets prédisposés au choc ont un état d'instabilité particulière de la tension veineuse avec prédisposition à l'hypertension veineuse.

Ceci nous incite à dire quelques mots des théories nouvelles qui font de la menstruation un phénomène anaphylactique.

« Par certains de ses phénomènes cliniques et par certains de ses caractères biologiques, la menstruation, quelle que soit d'ailleurs sa signification physiologique, donne l'impression d'une « crise », c'est-à-dire d'un de ces changements qui surviennent brusquement et modifient le cours d'une maladie ou d'un état physiologique.

D'autre part, les phénomènes de crise par leur aspect « révolutionnaire » font penser à d'autres phénomènes de changement brusque, qui s'observent lors du choc colloïdoclasiq ue ou lors des accidents anaphylactiques.

Encore qu'il s'agisse là d'impressions, de telles particularités évolutives devaient suggérer l'idée que le

mécanisme de la menstruation était d'ordre anaphylactique et cette hypothèse a été formulée dès que la notion de l'anaphylaxie a commencé à tenir une place importante en physiologie et en pathologie générale. » (H. Vignes.)

Le point de départ de cette théorie a été le phénomène de Bouché et Hustin : ces auteurs ont pu provoquer artificiellement un écoulement sanguin, qui rappelait les caractères de la menstruation, en au niveau de l'utérus une réaction sérique locale.

Dalché considère comme très acceptable une théorie de la dysménorrhée, fondée sur l'anaphylaxie, en se basant sur les deux raisons suivantes :

1° La dysménorrhée menstruelle ou intermenstruelle coïncide souvent avec les migraines, l'urticaire, l'asthme ; il est donc possible que le trouble génital et ces troubles aient une même origine, et cette origine est d'ordre anaphylactique.

2° Il y a analogie anatomo-clinique entre le syndrome local de la dysménorrhée, d'une part, et, d'autre part, les œdèmes et les autres troubles de la circulation locale qu'on observe par l'effet du choc anaphylactique. Il s'agirait donc d'un même processus.

Si l'on acceptait ce système d'hypothèses, l'asthme ovarien ou thyro-ovarien ne dépendrait donc pas du dysfonctionnement ovarien, mais asthme et dysendocrinie seraient deux manifestations de choc relevant de la même cause provocatrice et il resterait alors à mettre en évidence cette cause nouvelle.

En tout cas, sur un plan un peu différent, il paraît bien démontré que la grossesse, qui est incontestable-

ment une phase de suspension de l'activité ovarienne cataméniale, atténuée dans de notables proportions la sensibilité de l'organisme aux phénomènes de choc, colloïdoclasique ou anaphylactique.

En étudiant les rapports de l'anaphylaxie avec la grossesse, Duran Reynals observa en 1920 que des femelles sensibilisées à l'aide d'un antigène déterminé semblaient perdre leur sensibilité pendant la gestation.

De leur côté, A. Lumière et Couturier avaient constaté que des cobayes femelles pleines étaient incapables de réagir, non seulement à l'injection déchaînante d'antigène, mais aussi à toute autre injection de substance inerte floculée, susceptible de provoquer invariablement des phénomènes de choc chez les animaux qui ne se trouvaient pas dans cet état.

C'était la confirmation expérimentale de ce que l'on savait en clinique de l'action suspensive de la grossesse non seulement sur l'asthme, la migraine, l'urticaire, mais encore l'épilepsie (Prof. J. Lépine), la colique hépatique (G. Parturier).

Il faut reconnaître que ces données expérimentales, si elles ont été confirmées par Moreira pour les cobayes, n'ont pu être étendues par Simonin et Fernier à la lapine, que la gestation ne rend point réfractaire au choc anaphylactique. De notre côté, expérimentant sur des cobayes dans le laboratoire du Professeur F. Arloing, nous avons vu à plusieurs reprises mourir de choc des femelles en pleine gestation.

La question est donc loin d'être tranchée et appelle de nouvelles recherches. La raison même de cette in-

sensibilité temporaire est aussi controversée. Certains auteurs font intervenir une *désensibilisation*, d'autres une résistance spéciale de la femelle gestante. A. Lumière et Couturier ont montré que l'accroissement de la masse sanguine pendant la grossesse est seule responsable de cette diminution de l'aptitude au choc.

Il faut donc s'en tenir aux simples données de la clinique qui montre, en premier lieu, la réalité des faits et, en second lieu, permet selon toute probabilité de les expliquer par le fonctionnement plus actif du corps thyroïde pendant la grossesse. On peut encore, il est vrai, faire une part dans cette résistance aux chocs à l'hyperthrophie gravidique des capsules surrénales (Freund, J. Watrin) et l'on sait l'action anti-choc que possède l'adrénaline.

Conclusions

Nous admettons qu'il existe un asthme ovarien pur et un asthme thyro-ovarien.

L'asthme ovarien est rare. On pourra y penser en présence de signes manifestes de dysovarie, menstrues irrégulières, douleurs et pesanteurs lombaires au moment des époques, infantilisme... Cet asthme obéit à l'opothérapie ovarienne, administrée convenablement.

L'asthme thyro-ovarien est fréquent. C'est presque la forme constante de l'asthme thyroïdien chez la femme : c'est-à-dire un asthme rythmé par le molimen cataménial, et, le plus souvent, amélioré par la

grossesse. Dans ces cas, l'asthme est habituellement amélioré par le traitement thyroïdien. Il existe pourtant des cas où l'asthme, assurément thyroïdien, fait partie d'un syndrome de dysthyroïdie, Basedow, par exemple, qui n'est lui-même qu'une réaction à une dysovarie : c'est le cas dans certaines insuffisances ovariennes, ou lors de la ménopause.

Mais alors, on voit tout le complexe symptomatique, asthme et dysthyroïdie céder au traitement ovarien. Ces faits ne sont pas isolés et il convient de rappeler que A.-C. Guillaume et H. Lagrange ont pu en observer un avec une rigueur presque expérimentale :

Il s'agissait en l'espèce d'un glaucome associé à un syndrome de Basedow fruste et à une maladie de Reynaud, le tout, évoluant sur un terrain de dysovarie, fut amélioré par l'extrait d'ovaire.

Peut-on faire la discrimination entre l'asthme ovarien et l'asthme thyroïdien rythmé par le cycle ovarien. Ceci n'a pas qu'une importance théorique, mais aussi thérapeutique. D'après les observations que nous avons lues et les malades que nous avons eu l'occasion d'examiner, nous serions porté à penser que : lorsque l'asthme est simplement en corrélation avec les règles et que ces règles sont *normales* ou présentent les *modifications* qu'imprime au fonctionnement ovarien une dysthyroïdie un peu accusée (ménorragies du myxœdème), il n'y a pas lieu de songer à un facteur ovarien. Par contre, l'essai thérapeutique devra être dirigé contre une dysovarie possible quand chez une asthmatique on notera des menstrues irrégulières,

avancées ou retardées, plus ou moins abondantes, plus ou moins pénibles pour la patiente : très probablement le fonctionnement ovarien n'est pas normal et son trouble, marqué, entre autres symptômes, par l'asthme, sera atténué par l'extrait ovarien.

CHAPITRE III

Asthme et surrénales

Ce que l'on sait de la pathogénie de l'asthme, de l'action sympathicotonique de la sécrétion surrénale, et de l'action vraiment remarquable de l'adrénaline sur les paroxysmes asthmatiques pourrait faire supposer que la clinique a amplement montré la participation des surrénales dans la genèse de l'asthme. Il n'en est rien et la contribution clinique que nous avons pu réunir se réduit à très peu de chose.

Ni les troubles respiratoires présentés par des animaux surrénalectomisés, ni les quelques signes constatés chez des addisoniens ne peuvent, le moins du monde, faire entrevoir une analogie quelconque avec l'asthme bronchique.

Curschmann, dans un mémoire que nous avons déjà eu et aurons encore l'occasion de citer, signale qu'il n'a jamais observé de crises d'asthme dans de nombreux cas de maladie d'Addison et que ses recher-

ches, dans la littérature médicale, sur l'existence d'un syndrome d'hypofonctionnement surrénal, associé à l'asthme, sont restées également vaines. Il n'admet pas le diagnostic d'asthme fait par Nothnagel et Wiesel pour des accès de dyspnée au cours de l'évolution de maladies d'Addison et il pense qu'il s'agit de collapsus par hypotonie vaso-motrice, ou peut-être, mais avec moins de vraisemblance, de dyspnée de compression par l'hypertrophie thymique corrélative de l'atrophie surrénale. Enfin, il note que l'hyperfonctionnement des capsules surrénales, responsable de certains cas de maladie de Basedow à forme purement sympathicotonique, ne peut nullement être à la base de l'asthme bronchique, puisque, dans les cas, observés par lui, de goitre exophtalmique avec asthme, il y avait intrication de signes vago- et sympathicotonique.

Depuis l'article de Curschmann, Dupont a fait à la Société d'Hydrologie médicale de Paris une intéressante communication sur *les séquelles pulmonaires des gazés*. Il a observé des cas d'asthme, l'asthme des gazés présentant tous les caractères de l'asthme ordinaire. Le réflexe oculo-cardiaque indiquait un déséquilibre vago-sympathique de sens variable. Au cours des crises le sens même se modifiait et les précédant il existait une exagération nette du déséquilibre. En outre, ce qui fait l'intérêt de cette étude, les malades de Dupont présentaient des troubles des surrénales, constatables cliniquement et qui, pour lui, expliquaient les troubles nerveux. Il s'agissait de signes de déficit : hypotension artérielle, asthénie plus ou moins

accusée, fatigabilité, pigmentation cutanée et muqueuse.

Chez tous ces gazés, l'asthme était amélioré par la cure Mont-Dorienne et Dupont pense que c'est vraisemblablement sur les surrénales qu'agit en premier lieu le traitement hydrominéral.

L'ensemble de ces constatations a, sans doute, une grande valeur, au point de vue doctrinal, mais rien, jusqu'à maintenant, n'est venu à notre connaissance, en confirmer la portée.

..

Cette carence des faits cliniques n'a pourtant pas empêché l'essor de nombreuses théories pathogéniques de l'asthme basées sur une insuffisance ou une débilité surrénale. Faut-il rappeler que des théories analogues connaissent une juste faveur en ce qui concerne d'autres manifestations de choc, les crises nitritoïdes après injection intraveineuse de novarsénobenzol.

Etant donné l'action curative et préventive remarquable que possède l'adrénaline, la constatation de signes de déficit endocrinien chez les sujets faisant des crises nitritoïdes, la pathogénie de ces accidents par l'intervention des facteurs endocriniens et surtout surrénaux est couramment admise aujourd'hui (Thèse Lafont). Mais, dès 1914, Sergent faisait remarquer, à propos du rôle possible de l'insuffisance surrénale dans les accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzol, qu'il est des sujets chez lesquels la fonction

surrénale est réglée en quelque sorte pour un petit service ; dès qu'un surcroît de travail lui est imposé, elle devient insuffisante, l'organisme fléchit devant une tâche qui est « au-dessus de ses forces surrénales ». Cette débilité surrénale, qui peut être congénitale, est le plus souvent acquise ; elle résulte alors des séquelles laissées dans les glandes surrénales par une atteinte antérieure ou chronique. Les bons effets de l'opothérapie surrénale dans les crises nitritoïdes sont une confirmation de cette théorie.

Ces idées ont été reprises et fréquemment appliquées à l'asthme. Nous n'en voulons pour preuve que les travaux de Hurst et ceux de Drummond.

Hurst estime qu'on est asthmatique parce que la partie broncho-motrice du noyau bulbaire du pneumogastrique est hypersensible et hyperactive.

Mais cette hyperactivité des fibres broncho-constrictrices du vague est normalement tenue en échec par l'activité broncho-dilatatrice des fibres sympathiques dont le tonus est, avant tout, sous la dépendance d'une sécrétion constante d'adrénaline.

Or, la fatigue physique et mentale est une cause importante de l'accès d'asthme ; beaucoup d'asthmatiques sont en crise quand ils se surmènent et vont bien dès qu'ils se reposent.

D'autre part, personne ne conteste les altérations que provoque la fatigue au niveau des capsules surrénales. Il paraît alors vraisemblable à Hurst que la fatigue de chaque jour soit, chez certains prédisposés, suffisante pour déterminer des modifications de même ordre entraînant une sécrétion déficiente d'adrénaline.

D'où la prépondérance du vague et la crise d'asthme.

Il en veut encore pour preuve ce fait banal qu'une frayeur inopinée peut couper un accès d'asthme : cela serait dû à l'excitation brutale du système sympathique et à la sécrétion d'adrénaline causées par la peur.

Inversement, l'excitation de la sécrétion surrénale par l'asphyxie explique l'amélioration spontanée que constate un asthmatique s'il continue à marcher après que la dyspnée s'est installée (2) : d'où la conclusion qu'on ne saurait trop encourager un asthmatique en pleine crise à faire du *footing*.

Enfin, Hurst fait une remarque plus intéressante lorsqu'il note, à l'appui de sa pathogénie surrénale, que la sédation de l'accès peut et doit être obtenue avec des doses assez faibles pour ne déterminer aucune réaction cliniquement décelable (pouls, phénomène pilo-moteur).

Drummond, de son côté, pense que les travaux modernes permettent de conclure que la cause primordiale de l'asthme est une insuffisance surrénale.

Par l'intermédiaire du sympathique, des irritations variées peuvent stimuler les glandes surrénales ; c'est ainsi que la vue de certaines couleurs, le rouge par exemple, active leur fonctionnement et provoque des émotions, la colère : c'est ce qui se passerait chez le taureau excité par une étoffe rouge. Au contraire, la vue des objets noirs a une action déprimante ; certaines irritations nasales, certains troubles gastriques inhibent aussi les surrénales.

Dans l'asthme, il y a déséquilibre entre le sympathique qui dilate les bronches et le pneumogastrique

qui les contracte ; si l'adrénaline fait défaut, il y a un spasme des bronchioles et la crise d'asthme survient. Pendant le sommeil, les glandes endocrines sont au repos ; le sympathique qui ne reçoit aucune excitation extérieure, ni interne est également au repos, tandis que le pneumogastrique qui préside au fonctionnement du cœur et du poumon est toujours actif : ainsi s'explique l'apparition nocturne de l'asthme.

Drummond conclut que si, certains sujets sont prédisposés à l'asthme, c'est par suite d'une insuffisance surrénale soit congénitale, soit consécutive à une infection, à une intoxication, ou parce que le dysfonctionnement de l'une des glandes endocrines retentit sur les surrénales.

*
* *

Cependant, ce n'est pas à ces théories seulement que se bornent nos connaissances sur l'intervention possible de la surrénale dans la pathogénie de l'asthme.

Quelques faits montrent la participation des surrénales dans le mécanisme de certains troubles thyroïdiens, leur hypertrophie au cours de la grossesse coïncidant avec la rémission de l'asthme et enfin le rôle qu'elles peuvent jouer dans l'anaphylaxie.

En dernier lieu, nous chercherons comment il convient d'interpréter l'action de l'adrénaline dans l'asthme.

Il existe entre la surrénale et le corps thyroïde une liaison étroite. On a pu penser qu'il y avait antago-

nisme et que l'une s'atrophiant, l'autre s'hypertrophiait comme pour l'ovaire et la thyroïde lors de la ménopause par exemple.

Mais des études plus précises basées sur l'expérimentation ont montré, qu'en réalité, l'hyperthyroïdisme détermina une augmentation de poids des surrénales et accroît les caractères sécrétoires des cellules adrénalinogènes. Réciproquement, il est possible que l'hyperactivité surrénale détermine de l'hyperthyroïdie.

Ces faits sont faciles à comprendre depuis l'acquisition de la notion d'amphotonie. Lorsqu'on pensait qu'à l'hypertonie d'un des deux systèmes sympathiques correspondait l'hypotonie de l'antagoniste (fléau de balance), ces mêmes faits eussent parus contradictoires. Mais si l'on admet, au contraire, que l'hypertonie d'un des systèmes entraîne un accroissement compensateur de l'autre (règle du battant de porte), il se peut très bien que l'hyperfonctionnement de la thyroïde, glande vagotrope, entraîne celui de la surrénale, glande sympathicotrope.

Confirmées par des arguments cliniques assez nombreux, ces données ont permis d'édifier des pathogénies surrénales ou thyro-surrénales du basedowisme (Swiecicki, G. Etienne, Chauffard et Girot). Peut-on pousser l'hypothèse jusqu'à prétendre que l'hyperthyroïdie ou l'instabilité thyroïdienne, que nous avons vues si fréquemment à la base de l'asthme, puissent être des manifestations réactionnelles à un dysfonctionnement surrénal, c'est ce que des recherches cliniques orientées dans ce sens pourront, seules, élucider.

Plus certaines sont les preuves d'une hypertrophie des capsules surrénales au cours de la grossesse. Watrin l'a mise en évidence expérimentalement chez la lapine. Chez la femme, il faut distinguer deux périodes dans la grossesse : dans les trois premiers mois, les ovaires sont en état de suractivité ; surrénales, thyroïde, hypophyse, qui sont en antagonisme avec eux, se trouvent à cette époque dans un état d'hypoactivité. On sait que les vomissements incoercibles de la grossesse ont été attribués à l'insuffisance surrénale (Freund) et traités avec succès par l'adrénaline. Mais, dans la seconde moitié de la grossesse, l'activité des ovaires, épuisée par la surexcitation, faiblit et cela a été démontré histologiquement. Surrénales, hypophyse, en outre du corps thyroïde, s'hypertrophient alors ; et nous savons que cette seconde moitié de la grossesse est la période d'amélioration maxima de l'asthme, de la migraine...

Nous venons de voir l'action parallèle de la surrénale et de la thyroïde dans le basedowisme, au cours de la grossesse. Dans les phénomènes d'anaphylaxie existe au contraire une discordance assez nette. Sans thyroïde, pas d'anaphylaxie affirmaient en bloc les premières conclusions de Kepinow, en revanche sans surrénales, anaphylaxie beaucoup plus grave. C'est ce qu'ont montré des expériences de Képinow identiques, la glande près, à celles que nous avons résumées antérieurement : 1° l'ablation de la majeure partie des glandes surrénales n'empêche pas chez le cobaye le choc anaphylactique, même lorsque l'injection préparante est faite après l'opération ; 2° les co-

bâyes à fonction surrénale insuffisante se montrent dans l'anaphylaxie active beaucoup plus sensibles au choc que les cobayes normaux.

On est en droit de se demander si, en clinique humaine, les sujets qui se sensibilisent à une des mille causes qui laissent les individus normaux indifférents, ne présentent pas un certain degré d'insuffisance surrénale ou plutôt une de ces débilités minimales qu'invoquait Sergent à propos des crises nitritoïdes.

Au total, nous avons apporté peu de faits concluants dans cette recherche d'une intervention possible d'un trouble surrénal dans l'asthme. L'action de l'adrénaline dans cette affection ne nous sera, non plus, d'aucun appoint dans cet ordre d'idées.

..

Si c'est bien à Kaplan que revient l'honneur d'avoir introduit dans la thérapeutique de l'accès d'asthme cette arme puissante qu'est l'adrénaline par voie hypodermique (1903), il ne faut pas oublier que Pottier, dès 1899, puis Salis-Cohen, pour l'asthme, et Somers pour le rhume des foins, avaient employé avec succès l'extrait surrénal total dès 1900. Chose surprenante, Salis-Cohen aurait même obtenu chez une jeune fille de 22 ans une guérison durable. Il faut dire que cette malade avait pris jusqu'à 4 gr. 50 de capsules surrénales par jour. L'amélioration avait été progressive et continue. Somers fut moins heureux avec l'opothérapie surrénale et dénia à l'extrait surrénal d'être utile

autrement qu'en applications locales sur le nez et le pharynx.

Dès ce moment, l'adrénaline allait connaître le succès grandissant que l'on sait. Aujourd'hui encore, malgré des attaques vigoureuses, elle reste le viatique de l'asthmatique.

Léopold-Lévi, qui introduisit la nouvelle médication en France en 1910, fit, dès ce moment, des réserves sur l'assimilation de l'adrénaline à un produit opothérapique, car, dit-il, l'adrénaline n'est qu'un des éléments des capsules surrénales et la crise d'asthme n'est pas l'asthme-maladie. En dehors de tout rapprochement avec la controverse physiologique de MM. Gley et Tournade sur la valeur réelle de l'adrénaline, ces justes restrictions sont encore valables aujourd'hui.

Certes, l'adrénaline a une action remarquable sur le spasme bronchique mais il n'y a pas, que je sache, d'observation valable de guérison certaine, persistante de l'asthme par l'opothérapie surrénale et *a fortiori* par l'adrénaline. Ces observations de légende où l'on voit des sujets s'être fait jusqu'à 31.000 injections d'adrénaline (Etienne, Richard et J. Claude, Maira, Hallion, Ricaldoni, etc.), si elles montrent que l'adrénaline n'est pas aussi toxique qu'on l'a prétendu, du moins prouvent-elles jusqu'à l'évidence que l'adrénaline (et probablement l'extrait surrénal) n'est pas une médication de fond dans l'asthme, mais un médicament d'urgence.

Cette action si prompte, si complète de l'adrénaline dans l'accès d'asthme s'explique facilement si

l'on veut bien se souvenir que l'adrénaline est bronchodilatatrice et vasoconstrictive au niveau du poumon (Hallion). Injectée sous la peau, ou mieux, intramusculaire, l'adrénaline diffuse rapidement dans le milieu sanguin et vient agir au niveau du poumon au point myo-neural, c'est-à-dire en l'espèce au point même où la fibre nerveuse se termine dans la fibre musculaire. Le spasme bronchique cède très rapidement, la respiration redevient libre et quelques mucosités sont rejetées sans effort. L'accès est terminé, mais il semble que l'adrénaline soit très vite ou éliminée ou détruite, et le malade est à la merci d'un nouveau spasme quelques heures plus tard.

L'adrénaline est donc une substance sympathicotrope. On a prétendu qu'elle était excitatrice du sympathique, cela n'est pas prouvé. En tout cas, c'est seulement sur les organes *innervés par le sympathique* qu'elle agit et elle agit *dans le même sens que lui*. Mais il ne faut pas en conclure *qu'elle agisse sur lui*. Ce point est important : rien ne permet de penser que l'adrénaline agisse en tant qu'hormone surrénalienne dans la crise d'asthme ; tout incite, au contraire, à admettre qu'elle n'intervient que par ses propriétés pharmaco-dynamiques de substance sympathicotrope. Tout cela est confirmatif des résultats cliniques de l'emploi de l'adrénaline dans l'asthme, et corroboré de plus par la possibilité de *l'amphotropisme* de l'adrénaline : Danielopolu conclut, de ses recherches sur l'action vasculaire de l'adrénaline à différentes doses, qu'elle est une substance amphotrope à prédominance

sympathique : à petite dose elle n'excite que le vague, à forte dose elle n'excite que le sympathique.

Tout récemment, Petzetakis a même prétendu que l'adrénaline était une substance amphotrope à prédominance vagale.

S'il en est vraiment ainsi, cela cadre mieux avec l'idée de l'adrénaline agissant dans l'asthme par ses propriétés pharmacodynamiques qu'avec l'hypothèse d'une action hormonale.

Nous nous croyons donc autorisé à conclure que l'heureux effet de l'adrénaline dans l'accès d'asthme ne permet pas d'en induire la participation de la surrénale dans la pathogénie de l'asthme.

CHAPITRE IV

Asthme et Parathyroïdes

Les parathyroïdes ont une physiologie encore im-
précise sur bien des points. Il est pourtant probable
qu'elles jouent un rôle — rôle prépondérant, dirons-
nous — dans le métabolisme du calcium, et, par son
intermédiaire, sur le tonus général du système ner-
veux végétatif.

Leur pathologie est encore plus incertaine, et, la
tétanie mise à part, il est difficile d'être très catégori-
que sur les signes de déficience ou d'hyperfonctionne-
ment qu'ont indiqué différents auteurs.

En particulier leurs rapports avec l'asthme n'ont
guère été étudiés par les auteurs français. Les Alle-
mands, au contraire, ont décrit un syndrome, appelé
broncho-tétanie, qui rentre dans le cadre de notre
étude.

Curschmann, le premier, en 1914, a publié des ob-
servations d'asthmatiques, chez lesquels, pendant et
après l'accès, on pouvait trouver le signe de Chvos-

teck, celui d'Erb et, parfois, des signes frustes de tétanie des extrémités.

Ultérieurement Lederer, Rietschel, d'autres encore, ont décrit chez l'enfant le même complexe symptomatique sous le nom de *broncho-tétanie*. Lederer avait cru voir une caractéristique essentielle de cette forme de tétanie dans « l'atélectasie lobaire spasmodique ». Mais Curschmann et Rietschel montrèrent que, dans la broncho-tétanie, et spécialement chez l'adulte, des transitions insensibles existent entre les formes graves d'atélectasie lobaire et les signes bronchiques classiques de l'asthme.

Cette broncho-tétanie n'est pas très rare : Curschmann dit en avoir vu 10 à 12 cas en six ans. Il ajoute que tous ces cas ont réagi favorablement au traitement spécifique de la tétanie, le calcium.

Mais, même en Allemagne, l'unanimité ne s'est pas faite pour reconnaître l'existence de la broncho-tétanie. Ibrahim, Sachs, Koppe, Falta et Kahn l'ont niée, malgré les données expérimentales qui montrent que l'hypoparathyroïdie peut atteindre non seulement la musculature striée mais encore les muscles lisses et l'ensemble du système nerveux végétatif : elle provoque alors des signes d'hypersensibilité vis-à-vis de l'adrénaline et de la pilocarpine qui traduisent clairement le déséquilibre neuro-végétatif.

Curschmann montra, cliniquement, que ses malades atteints de broncho-tétanie réagissaient électivement à la pilocarpine, en outre, ils présentaient de l'éosinophilie dans le sang et dans les crachats. C'est pour lui la signature d'une vagotonie. Aussi lui paraît-il logique d'admettre que, la tétanie étant un syn-

drome à prédominance vagotonique, l'asthme, syndrome également d'hypertonie du vague, puisse entrer dans le cadre des manifestations cliniques de la tétanie.

Par ailleurs, ce qui a une incontestable valeur pratique, tous ces cas de broncho-tétanie sont améliorés par l'administration de calcium.

Mais, à part quelques travaux que nous indiquerons ensuite, le rôle des parathyroïdes n'a pas été précisé davantage dans l'asthme.

Le Professeur Mouriquand qui a fait de nombreuses recherches sur la spasmophilie infantile ne signale nulle part l'association d'asthme et de tétanie.

Cependant, récemment, M. L. Langeron a eu l'occasion d'observer, à la Clinique de M. le Professeur Bard, un malade, adulte, qui paraît avoir présenté des accès d'asthme en rapport avec une tétanie concomitante. Ce sujet était entré dans le service pour de la gêne respiratoire nocturne avec toux sèche au début, puis rejet d'une expectoration très abondante, véritable crise de bronchorrhée paroxystique. L'examen révéla en outre des signes nets de tétanie (Chvostek, contractures des extrémités) et enfin une hypocalcémie notable vérifiée à plusieurs reprises. Le chlorure de calcium, en injections intraveineuses d'abord, puis administré par la bouche, amena la sédation des crises d'asthme et des signes de tétanie. Malheureusement, au moment où nous avons voulu l'examiner, ce malade était sorti du service et n'a plus pu être retrouvé (1).

(1) L'observation que nous venons de résumer très brièvement sera publiée par MM. Langeron et P. Delore.

De même, on a vu la tétanie être associée à une affection voisine de l'asthme, la migraine ophtalmique. Parhon et Mlle Werner ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'une étudiante de 28 ans, chez laquelle la tétanie était liée si étroitement aux accès migraineux qu'il ne paraissait pas raisonnable de chercher à dissocier les deux syndromes. La coïncidence d'altérations dentaires, de prurit, de chute des cheveux, éveilla l'idée d'un trouble du métabolisme du calcium dont thyroïde et parathyroïde assument la régulation. Aussi, les auteurs admettaient-ils dans leur cas une insuffisance parathyroïdienne à la base des accès de migraine-tétanie.

Si l'on admet que le chlorure de calcium est le traitement spécifique de l'insuffisance parathyroïdienne, les cas de sédation des paroxysmes ou même de guérison durable de l'asthme par ce médicament permettraient d'en induire l'origine parathyroïdienne de certains asthmes. Mais c'est là une hypothèse qui n'est pas entièrement confirmée par la plupart des recherches récentes.

Ayant déjà ébauché la question des *rapports de l'asthme avec le calcium* à propos du métabolisme thyroïdien, au lieu de l'étudier complètement ici, ce qui serait sa place logique, mais nous obligerait à de nouvelles redites, nous nous réservons de l'exposer au chapitre des indications thérapeutiques.

CHAPITRE V

Asthme et sphère génitale de l'Homme

Il y a une inégalité singulière entre le rôle que joue l'ovaire dans la physiologie normale ou morbide de l'organisme féminin et la part restreinte qu'il convient d'accorder à la glande interstitielle dans la pathologie de l'homme.

Quand on est amené à étudier la place que prennent les glandes génitales en pathologie et spécialement en pathologie endocrinienne, la certitude s'impose que la vie tout entière de la femme est le reflet du fonctionnement de ses ovaires. L'ovaire seul dirige et régit, directement ou non, quantité de fonctions de mécanismes délicats chez la femme saine. Aussi, le moindre trouble de son rythme entraîne-t-il les plus graves perturbations dans le fonctionnement harmonieux de tout l'organisme.

Rien de tel chez l'homme ; sans aller jusqu'à prétendre que l'on soit *in terra ignota*, il faut avouer que l'on sait relativement peu de chose sur la glande interstitielle mâle, à part les faits brutaux d'exérèse totale, et ceux, non moins typiques, exagérés dans l'un ou l'autre sens, d'infantilisme ou de macogénitosomie.

La glande interstitielle met, ici, une discrétion singulière dans les manifestations de sa souffrance.

En particulier, un minimum de faits permet d'établir quelques relations avec l'asthme.

Bonnier, dans sa *Centrothérapie* apporte quelques cas d'asthme et de coryza spasmodique en rapport avec de l'éréthisme génital (Cf.: Excitation génitale : Obs. 1 et 2). Il cite aussi l'histoire d'un sujet chez lequel chaque tentative amoureuse déterminait un paroxysme sternutatoire si désarmant qu'aussitôt il était obligé d'abandonner toutes prétentions (Impuissance : Obs. 1, 5 et 7).

Moncorgé a observé l'apparition de l'asthme à la puberté chez de jeunes garçons, mais, dit-il, le fait est beaucoup plus rare que chez la jeune fille. Il ajoute que, chez l'homme, le coït peut provoquer l'asthme, soit par surmenage, soit par le mécanisme de l'effort, soit par mécanisme nasal. L'accès éclate, plus ou moins vil, suivant immédiatement l'acte génital ou quelques heures après, accompagné ou non d'hydrorrhée ou de rhino-spasme. Enfin, il rapporte le fait curieux d'un de ses malades dont l'aura asthmatique consistait en une érection à peu près continue durant deux jours avant la crise.

Gérard, de son côté, déclare que l'influence féminine avait sur les accès d'un de ses malades une répercussion indéniable. Il cite aussi le fait d'un sujet qui avait des poussées à peu près mensuelles d'herpès génital alternant de façon assez régulière avec les crises d'asthme.

Strominger et Birmam-Bera ont publié en 1924 l'observation d'un malade atteint d'*asthme sexuel* (on peut ainsi qualifier l'asthme provoqué par les rapports), malade qui fut remarquablement guéri par quelques cautérisations du cornet inférieur à la façon de Bonnier.

Dans une voie différente, Léopold-Lévi a décrit un asthme thyro-testiculaire : thyroïdien en ce qu'il est guéri par le traitement thyroïdien, testiculaire parce qu'il apparaît chez des infantiles. Mais il avoue loyalement l'insuccès qu'il a rencontré lors de l'emploi de l'orchitine.

En opposition avec la majorité des auteurs, Maranon accorde chez l'homme, comme chez la femme, une importance considérable, peut-être capitale, à l'*insuffisance génitale*. Sur six asthmatiques, cinq étaient des hommes de 40 à 50 ans ayant tous de l'insuffisance génitale, chez le sixième seul on ne pouvait établir de relation entre l'asthme et la fonction génitale.

D'accord avec Maranon, Carrasco insiste sur une notion réputée classique, et retient l'attention sur la disparition fréquente de l'asthme infantile au moment de la puberté, qui correspond à une suractivité débordante de la glande génitale mâle.

Nous ne mettrons pas en doute l'opinion de Maranon qui a un grand poids, ni celle de Carrasco, mais nous sommes pourtant surpris de voir et l'âge de ces malades et la quasi-constance du facteur génital à la base de leur asthme.

Enfin, à l'encontre des faits indiqués plus haut, l'un de nos malades (Obs.) voyait son asthme refléter fidèlement sa vie sexuelle : des accès fréquents soulignaient les périodes de chasteté, leur disparition coïncidait avec un peu d'intempérance.

Que faut-il conclure de ces quelques notions cliniques. Très peu d'arguments plaident en faveur d'une pathogénie humorale de l'asthme dans ces cas ; la plupart, au contraire, permettent de penser qu'il s'agit surtout ici de dérèglement du système nerveux.

Fliess a montré que dans bien des cas il existe de l'obstruction nasale pendant les rapports ; plus rarement, une obstruction préexistante disparaît à ce moment. Il y aurait donc chez l'homme entre le sympathique lombaire et le nez les mêmes relations que chez la femme au moment des règles. La théorie du *double réflexe génito-nasal et naso-pulmonaire* (asthme) pourrait donc expliquer l'apparition de crises d'asthme ou de coryza spasmodique *post coïtum*. La guérison par des cautérisations nasales en est une preuve.

Quelques données expérimentales (1) éclairent peut-être le déclenchement d'une crise sternutatoire chez le malade de Bonnier, au cours des préliminaires de l'acte sexuel : on sait le rôle important que joue l'odo-

(1) Expériences de Koblack communiquées au Congrès de Gynécologie de Berlin 1912.

rat à cette phase de l'amour ; facteur puissant d'excitation psychique, une sensibilité plus aiguë de l'olfaction exige pour se produire un trouble vaso-moteur notable (congestion de la pituitaire) qui, chez un prédisposé, peut suffire à amener un déséquilibre sympathique local avec réaction hydorrhéique et sternutatoire.

En somme, dans ce cas, toute la scène se jouerait au niveau du nez à l'exclusion du sympathique lombaire.

Il faut pourtant envisager la possibilité d'une viciation humorale ou d'interactions glandulaires à la suite d'une insuffisance testiculaire.

De même que l'ovaire, le testicule est en connexion avec la thyroïde, son dysfonctionnement peut entraîner celui du corps thyroïde. Sergent a fait connaître l'histoire d'un homme chez lequel apparut peu après une castration; tout le syndrome clinique du myxoedème.

D'autre part, sans avoir l'acuité qu'il présente chez la femme, il existe un *âge critique viril* d'une symptomatologie très floue mais où l'on peut reconnaître quelques éléments d'une hyperthyroïdie atténuée (agitation, instabilité, troubles vaso-moteur, *le démon de midi*).

On peut donc penser, comme l'avait fait Léopold-Lévi, que la forme d'asthme qui nous intéresse n'apparaîtra guère que sur la base d'une instabilité thyroïdienne, réaction à une insuffisance testiculaire. Maranon a confirmé cette hypothèse en décrivant l'asthme de la cinquantaine chez l'homme.

En résumé, l'asthme en rapport avec les fonctions génitales chez l'homme est parfois le fait d'un trouble endocrinien. Beaucoup plus souvent, semble-t-il, il est déclenché par le profond bouleversement neuro-végétatif que provoque l'acte sexuel. Et, dans ces cas, l'intervention d'un facteur nasal intermédiaire répond à la majorité des constatations cliniques.

CHAPITRE VI

Asthme et hypophyse

Théoriquement, il n'y aurait aucune contradiction à admettre l'existence d'accès d'asthme dans le complexe symptomatique d'un hypo- ou d'un dysfonctionnement hypophysaire.

On peut penser, en effet, qu'avec la thyroïde et la surrénale, elle exerce un contrôle de l'équilibre neuro-végétatif et que sa dysfonction, accrue d'un trouble réactionnel dans la sécrétion thyroïdienne, serait suffisante pour produire un déséquilibre permettant à l'asthme d'apparaître.

En dehors de ces vues théoriques, des données d'ordre expérimental, thérapeutique et clinique, sont de nature à confirmer cette façon de voir.

a) *Données expérimentales*

a) Au cours de nos expériences, nous avons constaté que l'hyperendocrinisation artificielle produite chez des cobayes par l'injection sous-cutanée d'extrait

hypophysaire désalbuminé aggrave nettement le choc anaphylactique; dans certains cas, cette hyperendocrinisation seule, sans injection préparante, suffit pour permettre, chez le cobaye, l'apparition de phénomènes de choc (à type anaphylactoïde) après injection sous-durale d'ovalbumine.

Falta a montré que la pituitrine infundibulaire est une des substances qui accroissent le tonus du vague.

Waldorp, que nous avons cité à propos des troubles du métabolisme calcique chez les hyperthyroïdiens, a trouvé chez quatre acromégales un M. B. augmenté, une calcémie abaissée et une hyperexcitabilité manifeste du système neuro-végétatif à prédominance vagale. Il a constaté aussi de l'éosinophilie, confirmant une donnée plus ancienne de Curschmann pour qui c'est un signe de vagotonie.

Parhon et Marie Briesse étudiant l'action du calcium et du potassium sur les glandes endocrines estiment pouvoir affirmer l'existence d'une *éosinophilie très nette* dans la portion antérieure de l'hypophyse des lapins soumis à des injections quotidiennes de chlorure de calcium.

Houssay et Magenta se fondant sur l'antagonisme de l'hypophyse et de l'insuline, hormone vagotrope (Garrelon et Santenoise) ont vu en effet des chiens hypophysectomisés mourir rapidement avec les signes de l'hypoglycémie après injection d'insuline, tandis que les témoins survivaient après injection de la même dose d'insuline.

Enfin, il faut rappeler les importants résultats expérimentaux obtenus par Frohlich et Pick qui mon-

trèrent que l'extrait hypophysaire, en injection, provoque chez le lapin de graves troubles respiratoires prédominant sur l'expiration : expiration suspendue et tentative d'expiration spasmodique avec apparition d'un type respiratoire abdominal et costal inférieur.

Chez le cobaye, les mêmes auteurs sont arrivés à obtenir avec des injections intraveineuses d'extrait hypophysaire un spasme bronchique typique avec de l'emphysème pulmonaire consécutif : état dont on reconnut l'origine vagale en ce qu'il pouvait être évité par administration préventive d'atropine.

Des constatations tout analogues ont été faites *chez l'homme* par Lanari, qui a vu, à deux reprises, une injection d'extrait hypophysaire provoquer une crise d'asthme. Houssay aurait rencontré un cas identique.

L'insuffisance ou la *dysfonction* hypophysaire paraissent donc faciliter l'avènement d'un déséquilibre neuro-végétatif à prédominance parasympathique.

b) *Données thérapeutiques*

H. Bourgeois, en 1917, a montré l'efficacité de l'extrait hypophysaire dans le traitement du coryza spasmodique périodique. Il emploie en applications locales une solution à parties égales d'hypophysine à 1/1.000^e et de novocaïne à 10 % (pulvérisations toutes les 6 heures).

Hallion, en 1920, a prouvé que l'extrait hypophysaire exerce au niveau du poumon une action vasodilatatrice, par conséquent décongestionnante. Mais ceci aux doses thérapeutiques, doses faibles, à doses

plus élevées il y a en outre une broncho-constriction dont la survenue au cours d'un accès d'asthme serait évidemment désastreuse. Il conseille l'association hypophyse-adrénaline dont les effets sur le paroxysme dyspnéique sont connus de tous.

De son côté, F. Brunn a étudié l'action des extraits hypophysaires sur certaines formes de dyspnée. Il a utilisé diverses préparations injectables, généralement par voie intraveineuse, dans 65 cas de dyspnées de divers types. L'effet est inconstant, mais il est de nombreux malades qui sont immédiatement débarrassés de leur dyspnée et d'autres qui ressentent du moins un soulagement subjectif considérable. Cette action favorable s'exerce avant tout dans l'asthme et accessoirement chez des emphysémateux, des cardiaques à dyspnée continue. Le mécanisme de l'action exercée par l'extrait hypophysaire reste bien obscur, d'autant plus qu'expérimentalement, chez l'animal, Brunn a vu, comme Hallion, l'hypophyse déterminer non la dilatation mais la contraction des bronches. Aussi pense-t-il que l'extrait peut agir en modifiant le régime circulatoire dans le centre bulbaire respiratoire. Il a observé, en effet, après l'injection, des pauses respiratoires, des types respiratoires périodiques, du Cheyne-Stokes qui témoignent d'une action bulbaire. D'autre part, l'injection est parfois suivie de vertiges, de céphalées, et même dans deux cas, d'amaurose transitoire, dont il est logique de chercher l'explication dans des spasmes vasculaires des centres nerveux. Brunn conclut, lui aussi, que l'association de l'adrénaline à l'extrait hypophysaire est souvent utile car

l'action périphérique de l'adrénaline complète heureusement l'action centrale de l'extrait hypophysaire.

De cette revue rapide, il ressort avec netteté que, l'hypophysine, comme fait l'adrénaline, agit dans l'asthme en tant que substance chimique, par ses propriétés pharmacodynamiques, et non comme une sécrétion endocrinienne. Cette conclusion a son importance, car elle incite à n'employer, après lecture du mémoire de Brunn, l'extrait hypophysaire que comme un thérapeutique d'urgence de l'accès et non comme traitement de la maladie asthmatique.

Pourtant, Ascoli et Fagioli ont obtenu de bons résultats dans l'asthme en irradiant l'hypophyse. Dans les cas qu'ils résument ils ont obtenu une amélioration notable de la maladie et la suppression presque complète des accès. Ils ont employé la radiothérapie à doses excitatrices.

c) *Données cliniques*

Certaines observations publiées dans ces dernières années (Wilhelm : un cas d'hétéro-activité de l'hypophyse avec hyperthyroïdie) montrent que le trouble de la sécrétion hypophysaire entraîne corrélativement des perturbations de la thyroïde. Nulle part, sans doute, il n'est noté aucun trouble respiratoire à type asthmatique mais il est permis de supposer que de pareils syndromes seraient propices à l'évolution d'un asthme bronchique typique s'ils survenaient sur un terrain favorable.

En réalité, la contribution clinique que nous avons

pu réunir se réduit à deux observations : dans l'une comme dans l'autre, l'asthme est apparu au milieu d'un ensemble de symptômes qui décelaient, outre l'atteinte de l'hypophyse celle des autres glandes à sécrétion interne ; mais, dans l'observation de Curschmann le trouble hypophysaire était prédominant et masquait les autres éléments du syndrome pluriglandulaire ; au contraire, dans notre cas (Obs. XVIII), il était difficile de reconnaître quelle glande avait été la première atteinte et il convient plutôt de penser qu'un même processus avait perturbé simultanément les différentes sécrétions internes.

L'intérêt de l'observation de Curschmann est assez grand pour que nous en donnions l'essentiel :

Il s'agissait d'un homme de 59 ans sans antécédents héréditaires ni personnels autre qu'une syphilis très ancienne et bien traitée. Très bien portant jusque fin 1918, il eut alors à subir des épreuves physiques et morales considérables. En janvier 1919 s'installe un diabète insipide typique. L'opothérapie hypophysaire avait fait disparaître la soif et la polyurie, lorsque, en mars 1919, apparurent de violents accès de dyspnée avec toux, ronchus et sibilances, accès nocturnes durant deux à trois heures, terminés par le rejet d'un mucus vitreux, un peu visqueux : en somme, un asthme bronchique typique.

Peu après, malgré un amaigrissement généralisé, les mains, les doigts, les pieds du malade devinrent plus grands, plus larges, plus longs. Puis les mêmes phénomènes d'hypertrophie apparurent à la face. Aucun trouble oculaire.

Curschmann examina ce malade fin juillet 1919 : homme cachectique, très anémique, visage acromégale typique : front et rebord orbitaire fortement proéminents, nez gros, long, maxillaire inférieur nettement hyperplasié, prognathisme marqué, hypertrophie linguale. Mains et pieds extraordinairement grands, doigts épaissis de façon diffuse, sternum élargi.

Aux poumons : emphysème, ronchus et sibilances, toux fréquente, expectoration pénible de quelques rares crachats visqueux.

Rien au fond d'œil.

Psychisme très altéré, avec une déchéance intellectuelle visible.

R. W. négatif.

Radio de la base du crâne : pas de modification certaine.

Examen du sang : G. R. : 3.750.000 ; leucocytes : 11.090 dont : lympho. 10 %, polyn. 63 %, éosinophiles 27 %.

Le malade mourut peu après avec des signes de paralysie cardiaque.

Autopsie. — Pleurésie bilatérale et péricardite hémorragiques.

Le thymus et le médiastin antérieur formaient un bloc compact, résistant, manifestement néoplasique.

Métastases au niveau du péricarde, des plèvres des reins, de la rate, des *deux surrénales* et enfin de l'*hypophyse*. L'hypophyse était très hypertrophiée, bourgeonnante en arrière. Atrophie des apophyses clinoi-

de. postérieures. A la coupe de l'hypophyse s'échappe un liquide jaunâtre.

Il s'était donc agi d'une tumeur médiastinale vraisemblablement primitive provenant peut-être du thymus, ayant entraîné la mort par des métastases multiples.

L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un carcinome et confirma la probabilité de son début au niveau du thymus.

Curschmann expose ensuite quelques considérations d'ensemble sur cette observation.

Il précise, en premier lieu, le diagnostic d'asthme bronchique et élimine la possibilité de phénomènes angineux ou de dyspnée par compression thymique.

Puis il admet l'origine hypophysaire de cet asthme apparu au milieu d'un cortège de signes hypophysaires.

Il ne s'est agi ni d'un asthme thymique ni d'un asthme surrénal dont Curschmann a antérieurement nié l'existence. Il ne restait donc que l'hypophyse et il montre que l'asthme hypophysaire n'est en contradiction avec aucune des données expérimentales que l'on ait sur la physiologie de l'hypophyse.

Enfin, il répond d'avance aux objections que l'on pourrait lui faire en admettant que, si l'asthme hypophysaire est chose si rare, c'est parce qu'il lui faut pour apparaître un état spécial, une prédisposition asthmatique. Dans son cas, l'hyperthymisation par l'atteinte initiale du thymus aurait créé cet état spécial à prédominance vagotonique.

On voit donc que cette observation, qui n'échappe

certes pas à toute critique, n'en a pas moins une grosse valeur parce qu'elle est la réalisation clinique de nombreuses données expérimentales bien démontrées.

La malade que nous avons eu l'occasion d'observer présentait au contraire un syndrome pluriglandulaire apparu à la suite d'expositions trop prolongées aux radiations pénétrantes. Il est pourtant certain que l'hypophyse a été troublée dans son fonctionnement normal (accroissement des mains et des pieds) et que l'asthme est apparu à ce moment. Mais il y avait, en outre, des signes d'atteinte thyroïdienne et l'asthme a été amélioré par l'opothérapie thyroïdienne.

Notre cas est donc d'une interprétation moins simple encore que celui de Curschmann. Il serait souhaitable que d'autres observations viennent permettre l'édification d'une doctrine plus cohérente de l'asthme hypophysaire et éclaircissent quelques-unes des multiples obscurités que nous avons rencontrées au cours de ce chapitre.

CHAPITRE VII

Thymus, pancréas, rate et Asthme

Asthme et Thymus

Ce n'est pas sans hésitation que nous écrivons ce paragraphe sur les rapports de l'asthme avec l'hypertrophie thymique. C'est un procès ancien que celui de l'asthme thymique et il n'est jamais achevé. Le premier réquisitoire date de 1858 et fut écrit par Friedleben qui déniait énergiquement à l'asthme thymique les caractères de l'asthme bronchique vrai. Depuis lors, il fut pourtant de règle de décrire un asthme dit « thymique » et chaque auteur réservait au chapitre de l'étiologie une place pour l'hypertrophie du thymus.

Il semble cependant que l'interprétation des faits soit relativement aisée.

Le thymus peut être hypertrophié chez l'enfant ou chez l'adulte.

Les enfants ayant une hypertrophie thymique présentent souvent des accès de suffocation nocturnes ou

diurnes. Nocturnes, ils sont dus à la compression que la masse glandulaire exerce sur la trachée dans le décubitus dorsal. Diurnes, ils peuvent apparaître lorsque l'enfant fait un effort, crie ou renverse la tête en arrière, toutes causes qui peuvent amener la congestion du thymus ou son enclavement derrière le sternum, en un mot la compression des voies respiratoires supérieures. En résumé, il semble donc que les accès de dyspnée au cours de l'hypertrophie thymique chez l'enfant ressortissent à une pathogénie purement mécanique. Un argument confirmatif est l'amélioration de ces troubles au fur et à mesure que la radiothérapie fait fondre la tumeur. Qu'il y ait des cas où un asthme typique évolue chez un enfant porteur d'une hypertrophie du thymus, nous n'avons pas d'observation permettant de l'affirmer.

Chez l'enfant, comme chez l'adolescent ou l'adulte jeune existe la mort thymique : mort brutale et inopinée de sujets à l'autopsie desquels on trouve un thymus anormalement développé. Quel que soit la théorie pathogénique que l'on adopte, il semble qu'il y ait, en fin de compte, syncope réflexe et spasme de la glotte, mais il n'est pas question d'un spasme bronchique pouvant évoquer, même de façon lointaine, l'idée de l'asthme vrai.

Il reste pourtant quelques arguments en faveur de l'hypothèse d'un asthme thymique.

La mort thymique se produit habituellement chez des individus ayant présenté ce que l'on a appelé la *constitution thymico-lymphatique* de Paltauf, constitution qui, d'après Eppinger et Hess, présente les

plus grandes analogies avec l'état vagotonique. De là à admettre une prédisposition possible à l'asthme il n'y avait qu'un pas. Mais les faits cliniques ne sont en rien venus confirmer cette hypothèse, et l'on n'a pas trouvé d'hypertrophie thymique chez les asthmatiques que l'on a pu autopsier.

On a aussi invoqué l'antagonisme réel qui existe entre le thymus et le système chromaffine et l'on a pensé que l'asthme pouvait éclore à la faveur de l'insuffisance surrénale corrélative de l'hypertrophie du thymus. Mais là encore, on en est resté au stade des hypothèses.

Enfin, le seul détail intéressant que l'on puisse retenir est la présence d'un thymus hypertrophié dans de nombreux cas de goitre exophtalmique, spécialement dans ses formes vagotoniques. Il n'est pas impossible que le trouble thymique invoqué dans la genèse du goitre exophtalmique soit indirectement responsable de l'asthme chez les malades présentant l'association d'asthme et de Basedow.

Curschmann n'est pas favorable à cette hypothèse et dit n'avoir constaté aucune lésion thymique à l'autopsie d'un malade atteint de maladie de Basedow avec asthme, pas plus qu'il n'a vu d'hypertrophie du thymus en radiographiant de nombreux asthmatiques.

Il semble donc que ce soit un abus consacré par l'usage de parler d'asthme thymique pour désigner les troubles respiratoires des enfants ayant un gros thymus, et que l'on ne puisse guère, en demeurant sur le terrain de la clinique, établir la moindre relation entre l'asthme et les lésions thymiques.

Devons-nous encore ajouter que ce paragraphe a été d'abord écrit pour faire justice de la légende de l'asthme thymique, mais qu'une autre question se pose aussi, c'est celle de savoir si le thymus est ou non une glande endocrine. Arthus a écrit que l'on ne connaît absolument rien de ses fonctions. Sans être aussi sévère on doit pourtant reconnaître que la réalité d'une sécrétion interne du thymus n'est pas encore démontrée. Dans ces conditions, devant l'incertitude où l'on est de la nature exacte de cet organe, il ne convient pas d'insister davantage sur les rapports de l'asthme et du thymus.

Asthme et Rate

Nous serons encore plus bref en ce qui concerne le rôle d'un facteur splénique dans l'évolution de l'asthme.

Nous ne pouvons apporter que la contribution de résultats thérapeutiques.

C'est par hasard que Drey irradiant la rate d'un leucémique vit disparaître des crises d'asthme jusqu'à fréquentes.

Depuis, Grœdel, Lossen, Pohlmann, Gerber ont repris la cure systématique de l'asthme par l'irradiation de la rate et en ont obtenu de bons résultats.

Quant à leur interprétation, les auteurs allemands ne sont pas d'accord.

Drey avait admis que l'irradiation de la rate amenait le déversement dans le sang de substances produi-

sant la diminution de volume des ganglions du hile pulmonaire et atténuant la compression du pneumogastrique. Grœdel, Pohlmann pensèrent plutôt à la production d'hormones modérant l'excitation du système vague ou à une modification de l'aptitude à l'anaphylaxie. Gerber admet cette hypothèse et enregistre de nouvelles guérisons.

Quoi qu'il en soit, si la notion d'un facteur splénique est utile au point de vue thérapeutique, il n'est pas possible de dégager, d'une façon certaine, la nature exacte de son intervention, ni sa place dans la constitution de l'asthme.

Asthme et Pancréas

Rien ne nous permet, à notre connaissance, de faire intervenir un facteur pancréatique dans l'asthme.

Cependant, l'orientation nouvelle que Garrelon et Santenoise ont imprimée à l'étude de la sécrétion interne du pancréas et quelques constatations cliniques nous incitent à créer au moins ce cadre et à penser que, dans un avenir peu éloigné, des faits cliniques ou expérimentaux importants y trouveront place.

Garrelon et Santenoise ont montré dès 1923 que l'insuline est un excitant puissant du vague. Ils ont prouvé depuis par des expériences qui paraissent irréfutables que l'ablation du pancréas est toujours suivie d'une diminution progressive et marquée du tonus et de l'excitabilité pneumogastrique. De plus, la substance vagotonisante existe dans la circulation gé-

nérale en quantité physiologiquement active. Les auteurs en concluent que le pancréas sécrète une substance vagotonisante et que le pancréas paraît être au vague ce que les surrénales sont au sympathique.

Si donc, on admet qu'un déséquilibre vago-sympathique soit un élément prépondérant et nécessaire dans la genèse de l'asthme, il est logique d'admettre qu'un trouble de la sécrétion pancréatique endocrine puisse influencer de façon notable sur la constitution de ce déséquilibre neuro-végétatif. Nous répétons que nous ne connaissons aucun fait clinique sur lequel nous puissions étayer cette hypothèse.

Il y a lieu, cependant, de tenir compte du syndrome récemment décrit par Gougerot et Peyre sous le nom d'*hypo-épinéphrie avec dysinsulinisme*. Ces auteurs ont vu chez plusieurs sujets l'association de signes d'insuffisance surrénale (fatigabilité physique et psychique, pigmentation, hypotension) et de signes d'hyperpancréatie (faiblesse et vertiges avant les repas, action heureuse du sucre, hypoglycémie habituelle). Il faut admettre que chez de tels sujets, les conditions les plus favorables sont réalisées, par suite de la rupture de l'équilibre endocrinien, pour qu'apparaisse un état d'instabilité vago-sympathique. Si, enfin, on ajoute que les auteurs ont trouvé chez l'un de leurs malades une éosinophilie sanguine à 34 %, ce qui est, pour Curschmann un des plus importants critères de l'asthme, on ne peut s'empêcher de penser que de pareils malades présentent une véritable prédisposition à l'asthme. Il serait d'un intérêt considérable de rechercher chez des asthmatiques les symptômes d'un

état de dysinsulinisme, car on pourrait peut-être éclairer ainsi la pathogénie encore obscure de certains asthmes. De plus, ces recherches auraient un intérêt pratique puisque par l'opothérapie et un régime alimentaire hypersucré on pourrait rétablir la balance endocrinienne et partant l'équilibre neuro-végétatif.

En outre, on ne peut passer sous silence que sur 7 cas de ce nouveau syndrome. Gougerot et Peyre ont pu déceler la syphilis 6 fois : 1 fois acquise, 5 fois héréditaire. Cette notion indique l'importance du traitement étiologique.

En dernier lieu, enfin, l'intervention d'un facteur pancréatique est plausible dans les cas d'asthme thyroïdien. Houssay et Cisneros ont, en effet, montré la sensibilité des chiens éthyroïdés à l'égard de l'insuline. On peut penser que chez des sujets présentant un trouble thyroïdien, l'équilibre est rompu en faveur du pancréas et son action vagotonisante peut devenir prépondérante.

Ce sont là des hypothèses, nous le répétons encore, mais il est admissible que les progrès de la physiologie endocrinienne établissent la réalité de quelques-unes d'entre elles et en tout cas justifient la place que nous avons faite au pancréas parmi les glandes endocrines intervenant dans la constitution du tempérament ou dans l'éclosion du paroxysme asthmatiques.

Considérations générales sur l'asthme endocrinien

I. — Au cours du continuel remaniement qu'ont subi, dans ces vingt dernières années, les conceptions pathogéniques de l'asthme, il semble que l'on se soit attaché à fouiller les origines et les manifestations immédiates, plus peut-être que les causes profondes de ce phénomène.

On peut concevoir ce syndrome comme une mise en jeu de plusieurs échelons, d'ailleurs en connexion et dont chacun correspond à l'un de nos appareils de perception et d'expression ou à l'un de nos systèmes de régie humorale.

II. — Le premier est réalisé par l'étude de nos « antennes » de perception : les progrès réalisés dans le domaine de l'anaphylaxie nous ont fait connaître les voies et le mécanisme d'agression des protéines hétérogènes.

Le second représente la découverte des « clasies », des perturbations de l'équilibre colloïdal encore si obscur ; complexes, il est vrai, dans leur essence et leur mécanisme, elles paraissent en voie de confirmation sur le terrain nosologique ou expérimental.

Le troisième repose sur les acquisitions physiologiques réalisées dans le domaine du système nerveux végétatif. Tant au point de vue de son interrogatoire pharmacophysiologique, qu'aux modes de son activité créatrice dans le phénomène de la crise d'asthme

III. — Sans parler de l'imperfection de nos connaissances sur ces trois sujets, sans prendre parti sur la préséance de la colloïdoclasie et de la parasymphathicotomie (car nous ne savons pas au juste qui gouverne ou perturbe l'autre), il faut reconnaître que nous n'assistons qu'à des « effets », mais que les « causes » sont plus profondes. Il y a sûrement un *terrain* qui prépare : soit la susceptibilité humorale aux classes faciles (et qui viennent perturber le vago-symphathique), soit l'amplitude anormale des réactions de cet appareil nerveux (qui bouleverserait à son tour l'équilibre colloïdal).

IV. — Mais ce *terrain* est encore une terre inconnue ; à moins de nous contenter de termes nuageux d'attente (neuro-arthritis, etc.), avouons que nous n'avons sur lui que des connaissances cliniques, riches seulement en promesses, en approximations (coexistences héréditaires et personnelles d'urticaire, migraine, obésité, goutte, gravelle, etc.) ; mais ni précisions bio-humorales, ni reproductions expérimentales ne viennent étayer ces hypothèses de travail ; quel domaine de recherches apportera la lumière ? Biophysique ou biochimie ? C'est le travail d'une génération à venir.

V. — Mais entre ce terrain causal en friche et les effets élémentaires nerveux, il y a un chaînon : l'élément endocrinien puisqu'il régit le domaine neuro-végétatif. C'est à son étude que nous nous sommes attaché dans ce travail, en vérifiant avec quelle fréquence les divers appareils endocrines étaient en cause dans l'asthme.

VI. — Nous avons bien entendu éliminé de notre recherche tous les asthmes symptomatiques : c'est-à-dire d'origine cardio-rénale ou directement pulmonaire (tuberculeux, post-bronchitiques) en nous cantonnant dans le domaine de l'asthme dit essentiel qui fait sa preuve colloïdologique, soit par l'origine anaphylactique apparente, soit par l'intégrité des divers appareils.

VII. — Tout cela étant admis, sur quels critères pourrions-nous nous appuyer pour songer à l'intervention d'un élément endocrinien dans la pathogénie d'un asthme bronchique vrai.

Il en est trois principaux.

1° L'existence d'un dysfonctionnement glandulaire.

2° L'intrication des phénomènes asthmatiques (et d'une façon plus générale des signes de déséquilibre neuro-végétatif) avec des épisodes rattachables à une activité endocrinienne qui apparaît exagérée, déficiente, ou qui est même simplement modifiée de façon très apparente quoique physiologique (ex : règles, grossesse).

3° L'épreuve thérapeutique.

Étudions successivement ces trois éléments :

VIII. — Les critères d'une dysendocrinie sont à étudier à trois étapes en quelque sorte :

A. — *Les syndromes cliniques* complets s'observent assez rarement. Très rares sont les asthmes juxtaposés à un myxœdème, un goitre exophtalmique, une acromégalie, un infantilisme génital. Et c'est déjà un fait sur lequel nous insistons : ce qui, dans l'ordre endocrinien, peut créer l'asthme, ce n'est pas la grosse perturbation d'une ou de plusieurs glandes qui franchit en quelques sortes plusieurs degrés et frappe trop violemment le système neuro-végétatif pour qu'il réagisse spécifiquement par le syndrome asthmatique. Ce qui est capable, au contraire, d'une mise en tension sélective, c'est le petit dysfonctionnement, l'instabilité endocrine, en tout comparable à l'amphotonie neuro-végétative (nous en citons des exemples convaincants).

B. — *Les symptômes de dysendocrinie* ne sont en pratique bien étudiés que pour l'ovaire et la thyroïde; nous retiendrons :

a) Les stigmates d'insuffisance thyroïdienne: système pileux, alopécie, queue du sourcil, ichtyose, œdèmes fugaces, peau épaissie, frilosité, céphalées continues, certains types de constipation et enfin le métabolisme basal dont l'importance grandit chaque jour.

b) Signes d'hyperthyroïdie (excitabilité, émotivité, tachycardie, etc.), soit à l'état isolé, soit le plus souvent greffés sur le fond d'hypofonctionnement, car nous l'avons vu, l'amphotonie thyroïdienne est la règle.

c) Signes d'insuffisance ovarienne bien connus, soit d'origine directe, soit, selon nous, le plus souvent secondaires à une action thyroïdienne, surtout en ce qui concerne les ménorragies et les irrégularités menstruelles.

d) Signes d'insuffisance testiculaire : puberté inachevée, insuffisance pileuse, frigidity.

e) Signes hypophysaires beaucoup plus rares (obs. XVIII).

C. — *Enfin interrogeons l'équilibre neuro-végétatif* : laissant de côté les descriptions trop souvent littéraires des « types » sympathique et parasympathique, nous nous sommes attaché à l'étude de quelques-uns des modes d'exploration proposés ; on connaît leur nombre excessif, leur faillibilité indéniable et trop fréquente, les critiques que chacun d'eux a soulevées. Il nous a fallu pourtant choisir, et sans développer (ce qui est fort bien fait dans le livre de Parisot et Richard et l'article de L. Langeron (*Journal de Médecine de Lyon*, 1926), les raisons critiques de notre sélection, nous nous sommes arrêté au R. O. C., au réflexe coeliaque et aux épreuves pharmacodynamiques du nitrite d'amyle, de la pilocarpine et de la thyroïde.

Telles sont les orientations avec lesquelles nous avons abordé l'étude de nos asthmatiques, et fait une enquête aussi vaste que possible sur nos malades, hospitaliers ou non, en nous aidant d'un questionnaire et d'une fiche d'examen clinique expérimentale et pharmacologique relatant tous les détails précités.

Disons de suite que beaucoup d'asthmes ne paraissent avoir aucun rapport avec l'endocrinopathologie et que les cas où le rôle d'une glande à sécrétion interne peut être soupçonnée, puis confirmée, ne dépassent pas 18.%; qu'enfin la confirmation thérapeutique de l'origine (critère envisagé ci-dessous) ne dépasse pas 10 à 15%.

IX. — Mais la constatation d'un de ces syndromes (ou de ces ensembles symptomatiques) ne permet pas de souder l'élément asthmatique à l'élément endocrinien. Leur *intrication clinique* au cours de l'évolution asthmatique est, nous l'avons vu, le critère nécessaire.

Or, les exemples en abondent : variation des accès au cours de la grossesse, ou à propos des règles ; cessation des crises infantiles à la puberté, déclenchement par la ménopause ; concordance d'épisodes hyperthyroïdiens et d'attaques d'asthme ; asthme et ébauches de myxœdème ; cas (rares il est vrai) d'asthme et d'acromégalie fruste.

Enfin, les oscillations de l'amphotonie neuro-végétative (elle-même régissant en partie l'asthme) sont dans un très grand nombre de cas fonction des variations endocrines et spécialement thyroïdiennes.

X. — *Le critère thérapeutique* enfin garde la première place en endocrinologie. Or les cas sont fort nombreux (et le deviendront à coup sûr davantage) d'asthmes guéris par l'opothérapie (spécialement thyro-ovarienne) au moment même où cédaient les troubles dysendocriniens. On pourrait à la rigueur objecter qu'il s'est agi de simples actions pharmaco-dyna-

miques ou de clasies thérapeutiques, mais l'hormono-thérapie est bien seule en cause du fait même que les symptômes voisins, glandulaires par origine, évoluent parallèlement ; du fait que la guérison de l'asthme est en ces cas non pas foudroyante (clasie) mais *lente à déclancher, progressive et persistante*.

XI. — A cette étape de notre argumentation, nous pouvons encore nous demander, pour aller au devant de toute objection quels sont les chaînons qui relient asthme et endocrine.

Deux « itinéraires » peuvent être conçus :

a) Les endocrines contrôlent le milieu humoral (terrain) qui à son tour régit l'harmonie neuro-végétative (par actions physiques probables : *Ph.*, etc.), qui, de son côté, déclanche par ses perturbations l'accès asthmatique.

b) Les endocrines agissent directement sur le système vago-sympathique (par un mécanisme mieux connu).

Cette discussion si elle était purement académique n'aurait pas de sens : mais elle vise à établir que dans la seconde hypothèse l'heureuse influence de l'opothérapie n'aurait pas beaucoup plus de valeur que celle obtenue par les modifications pharmacothérapiques du système vago-sympathique (plus longues portée et durée mises à part). En acceptant la première, au contraire, on pourrait espérer agir sur le terrain lui-même, sur les fondations même de l'édifice asthmatique.

Comme dans mainte hypothèse de travail en bio-

logie il est probable que les deux cycles sont en cause et que : terrain (encore inconnu), endocrines et système netro-végétatif sont en continuelle interaction, par des mécanismes qu'à la vérité physiologistes ou médecins, ne font que deviner.

XII. — Enfin, sans vouloir présumer en rien de la nature de ce terrain ignoré, et bien qu'il soit *a priori* décevant de chercher ce qui peut modifier une entité dont la nature nous échappe, on doit se demander ce qui a créé ce terrain, ou plutôt, dirons-nous, en défenseur de l'étape endocrinienne, ce qui a frappé la sécrétion glandulaire interne.

Pour rester dans le domaine des précisions, retenons des infections typiques (syphilis, thyroïde et asthme) des intoxications (alimentation carnée, excès, fragilité hépatique ou rénale), action des agents physiques (radiothérapie).

Et pour conclure, si l'on nous objectait que le pas que nous désirerions avoir fait est illusoire, et que sous le masque d'une nosologie endocrinienne nous n'avons réussi qu'à agiter une fois de plus le fantôme du « terrain arthritique », nous accepterons ce reproche. Car ce ne serait pas, en somme, un progrès que d'analyser, par des criteriums cliniques, quelques-uns des éléments glandulaires qui constituent ce terrain; c'en est un plus grand, en tout cas, que de modifier quelques éléments de ce terrain par une opothérapie qui tatonne encore aujourd'hui, mais qui peut aboutir à une guérison, par des voies qui importent peu, si le but est atteint.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales

M. le Professeur Arloing a bien voulu nous permettre d'instituer dans son laboratoire toute une série d'expériences tendant à mettre en évidence les modifications des phénomènes d'*anaphylaxie* ou de *choc primaire* chez des animaux auxquels on aurait administré pendant un certain temps des produits endocriniens (hypophyse, thyroïde, surrénale, ovaire, testicule).

Nous avons ensuite recherché les modifications du choc chez des cobayes dont la nourriture était additionnée d'une certaine quantité d'acide oxalique ou de chlorure de calcium.

Nous avons donc fait au total 5 séries d'expériences dont voici le sommaire :

I. — *Modifications produites dans la sensibilisation anaphylactique du cobaye par l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés.*

a) 15 cobayes (5 séries de 3 : Hyp., thy., surr., ov., test.) ont reçu des extraits endocriniens du 4-1-1926 au 14-1. Ils ont sensibilisés ainsi que 3 témoins le 15-1 et choqués le 27-1-1926.

b) 18 cobayes (6 séries de 3 : hyp., thy., surr., ov., test., témoins) sont sensibilisés le 4-1-1926. Ils reçoivent des extraits endocriniens (sauf les témoins) du 5-1 au 15-1 inclus. Ils sont choqués le 16-1-1926.

II. — *Hypersensibilité à l'ovalbumine obtenue chez le cobaye par l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés sans injection sensibilisante antérieure.*

a) 9 cobayes (3 séries de 3 : hyp., thy., surr.) reçoivent des extraits désalbuminés du 28-1-1926 au 9-2-1926 inclus. Le 10-2, ils sont éprouvés par l'ovalbumine ainsi que 3 témoins.

b) 9 cobayes (3 séries de 3 : hyp., thys., surr.) reçoivent des extraits endocriniens désalbuminés du 12-2 au 20-2-1926. Le 3-3-1926, ils sont éprouvés par l'ovalbumine.

III. — *Manifestations constatées chez des cobayes, soumis à l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés et éprouvés par ces mêmes extraits.*

a) 9 cobayes (3 séries : hyp., thy., surr.) reçoivent des extraits désalbuminés du 28-1-1926 au 9-2 inclus. Le 10-2 ils sont éprouvés chacun par l'extrait qui lui a été injecté, en même temps que 6 témoins (2 pour chaque extrait).

b) 9 cobayes ont de même reçu des extraits désalbuminés du 12-2 au 20-2-1926. Ils sont éprouvés le 3-3-1926.

IV. — *Modifications produites dans la sensibilisation anaphylactique du cobaye par l'administration de chlorure de calcium.*

a) On ajoute à la nourriture de 10 cobayes (5 pour chaque produit) une certaine quantité de solution titrées d'acide oxalique et de chlorure de calcium (les animaux, choisis autant que possible du même âge et de même poids, reçoivent chacun 1 gr. de produit par 24 heures). Ils sont sensibilisés le 5-3-1926, ont leur nourriture modifiée pendant toute la période de sensibilisation et sont choqués le 19-3.

b) De même, 10 cobayes reçoivent du chlorure de calcium ou de l'acide oxalique du 5 au 15-3-1926. Sensibilisés le 15, ils sont choqués le 27-3-1926.

V. — *Sensibilité à l'ovalbumine des cobayes soumis à l'administration de chlorure de calcium ou d'acide oxalique, sans injection sensibilisante.*

Les mêmes expériences qu'en (IV) ont été faites : adjonction de chlorure de calcium ou d'acide oxalique, à la nourriture de 10 cobayes, épreuve par l'ovalbumine. Mais pas d'injection sensibilisatrice antérieure.

Résultats

I

Nous avons employé des extraits endocriniens désalbuminés, afin d'éviter tout phénomène anaphylactique tenant à ces produits.

Nos animaux ont été sensibilisés, par voie intrapéritonéale, à l'ovalbumine puis choqués avec la même substance par injection sous-durale. Ils ont reçu, en outre, des injections quotidiennes des extraits endocriniens indiqués à la dose de 0 gr. 50 par jour.

Ces injections ont été faites, suivant les lots, soit pendant les dix jours précédant l'injection sensibilisante, soit pendant la période de sensibilisation, c'est-à-dire entre l'injection sensibilisante et l'injection déclanchante.

Pour apprécier les résultats le plus objectivement possible des notes de 0 à 5 ont été attribuées à chaque animal au moment du choc : 5 signifiant : choc mortel ; 1/2 ou 1 : manifestation bénigne (hérissément, prurit...), avec toute une gamme entre ces deux, extrêmes : crises convulsives, paralysies, œdème pulmonaire... Après avoir fixé ces notes (en ignorant autant que possible à quelle série appartenait un cobaye donné) nous les avons collationnées et, faisant la moyenne, finalement attribué à chaque groupe (ex. : animaux ayant reçu des injections d'extrait d'hypophyse) un coefficient sur lequel nous nous basons pour exprimer nos résultats. Qu'il soit bien entendu que ce carac-

tère mathématique n'a rien d'absolu et que nous y voyons simplement une notation commode.

1° *Administration d'extraits endocriniens avant l'injection sensibilisante* : l'hypophyse renforce nettement les phénomènes de choc (coef. 5). La thyroïde les atténue légèrement (coef. 1,5) et la surrénale manifestement (coef. 0,63). L'ovaire et le testicule ont une influence atténuante minime (2,33 et 1,20). Témoins, coefficient : 3.

2° *Administration d'extraits endocriniens pendant la période de sensibilisation* : l'hypophyse aggrave nettement les phénomènes de choc (4,5). La thyroïde légèrement (3,5). L'extrait surrénal, ainsi que, mais à un moindre degré, les extraits ovarien et testiculaire atténuent le choc (1,25, 2,25, 1,70). Témoins, coefficient : 2,9.

Avant de discuter ces résultats, nous ferons remarquer qu'il semble possible d'admettre que l'action des extraits endocriniens ne s'est pas exercée sur le choc lui-même, mais a influé exclusivement sur la phase de sensibilisation, car leur administration a eu lieu loin du choc, plus de douze jours dans le premier cas, vingt-quatre heures dans le second. Du reste, l'action directe sur le choc est classique pour la surrénale. De même, MM. Arloing et Langeron ont démontré l'influence aggravante d'une injection d'extrait hypophysaire peu avant le choc.

Malgré les incertitudes que comporte cette recherche, sommes-nous arrivé à modifier le terrain général et les conditions de la sensibilisation, soit avant l'in-

jection sensibilisante, soit dans la phase intercalaire dite de sensibilisation?

Il le semble vraiment, car tout s'est passé comme si ces extraits endocriniens qui se sont montrés actifs avaient produit des modifications dans la sensibilisation, à en juger par l'intensité des chocs obtenus.

Dans les deux cas, l'hypophyse en a accru la gravité, et la surrénale l'a atténuée. La thyroïde a eu une action variable : atténuatrice si administrée avant l'injection sensibilisante, aggravante au contraire si donnée pendant la période de sensibilisation anaphylactique. Les glandes génitales ont une action moins nette.

L'action modificatrice a été plus évidente lors de l'administration endocrinienne fait avant l'injection sensibilisante, moins marquée après cette injection, comme s'il était plus facile d'influer sur le terrain avant la sensibilisation que sur la sensibilisation elle-même.

Il semble donc que l'on puisse, artificiellement modifier dans un sens ou dans l'autre la sensibilisation anaphylactique expérimentale par l'administration antérieure d'extraits endocriniens désalbuminés.

Sur ces *résultats expérimentaux* on peut baser l'hypothèse que, dans l'organisme vivant, les phénomènes qui aboutissent à l'état d'hypersensibilité provoquée peuvent être influencés par les glandes endocrines, si bien que la sensibilisation s'en trouve aggravée ou atténuée suivant les glandes envisagées et les phases de l'anaphylaxie pendant lesquelles s'exerce leur action.

II

Nous avons, en second lieu, recherché si, à l'aide des produits endocriniens déjà indiqués, il serait possible, sans injection sensibilisante, et par conséquent *en dehors de l'anaphylaxie*, d'obtenir un état d'hyper-sensibilité à l'ovalbumine introduite sous la dure-mère en première injection.

Pendant dix jours, nous avons fait à nos animaux des injections d'extraits hypophysaire, thyroïdien, surrénal (les glandes génitales étant laissées de côté). Les sujets ont ensuite été éprouvés par l'ovalbumine, les uns le lendemain de la dernière injection d'extrait endocrinien, les autres après un intervalle de douze jours correspondant à la période nécessaire à la sensibilisation anaphylactique.

1° *L'injection sous-durale d'ovalbumine, pratiquée le lendemain de la dernière injection hypodermique* déclanche des symptômes analogues à ceux d'un choc léger : prurit, hérissément, pas de convulsion, pas de mort *immédiate* (à noter pourtant 2 morts dans la nuit suivant l'épreuve). Ces symptômes sont moins intenses que ceux du choc anaphylactique, mais *nettement* plus marqués que ceux du choc protéique primaire sans endocrinisation préalable.

L'administration d'extrait hypophysaire (coef. 2,08) et d'extrait surrénal (coef. 2,1) amène la plus grande hypersensibilité. L'extrait thyroïdien est un peu moins actif (0,65). Témoins, coefficient : 0,25.

2° *L'injection d'ovalbumine pratiquée douze jours après la fin de la période d'endocrinisation* ne donne **lieu qu'aux** phénomènes légers, habituels, d'un choc protéique banal de première injection. Il n'y a donc pas dans ce cas hypersensibilité du sujet (coefficients : hypo.: 0,25; thyr.: 0,25; surr.: 0,5; témoins: 0,25).

Etant donné l'intervalle qui sépare les injections endocriniennes du choc protéique, ici encore, il convient d'admettre que les sécrétions internes ont agi sur l'état de sensibilité générale et non sur le choc lui-même. On peut alors penser que l'hyperendocrinisation intensive, surtout avec les extraits hypophysaire et surrénal, *modifie le terrain réceptif* et rend plus intense que normalement un choc protéique de première injection.

Quant au mécanisme exact de cette action, il reste encore assez hypothétique.

Nous soulignerons l'opposition entre l'influence que paraît avoir l'extrait surrénal dans cette série d'expériences et celle qu'il a eue dans la première série; mais; surtout, nous désirons attirer l'attention sur le caractère précis qui distingue cette hypersensibilité à l'ovalbumine, conférée artificiellement par l'administration d'extraits endocriniens, de l'hypersensibilité anaphylactique classique. En effet, tandis que l'hypersensibilité anaphylactique classique *persiste de longs mois*, *l'hypersensibilité par endocrinisation sans sensibilisation protéique est TEMPORAIRE*, et, dans nos expériences, avait disparu douze jours après la suppression des injections d'extraits glandulaires.

On ne peut s'empêcher de penser qu'il y a dans l'ob-

tention expérimentale de cette hypersensibilité temporaire une indication concernant un des facteurs possibles qui interviennent dans la constitution d'un état d'hypersensibilité à la suite d'une injection sensibilisante.

III

Nous avons essayé, dans cette série de recherches, d'obtenir quelques faits expérimentaux sur la réalité de l'anaphylaxie endocrinienne, dont nous rappelons qu'elle est, pour Léopold-Lévi, la base d'une de ses théories sur l'asthme thyroïdien.

Il fallait pour cela nous assurer que les extraits que nous employions étaient strictement désalbuminés : nous en avons reçu la confirmation (communications personnelles de différents laboratoires).

Nous avons suivi le même plan que dans les expériences précédentes.

1° *Des lots de cobayes* ayant reçu, l'un de l'extrait hypophysaire, l'autre de l'extrait thyroïdien, le troisième de l'extrait surrénal, sous forme d'injections quotidiennes pendant dix jours, *sont éprouvés le lendemain de la dernière injection*, par l'introduction sous-durale d'une goutte de l'extrait correspondant. Ils présentent des manifestations de choc légères mais évidentes, comparées à celles constatées chez les cobayes témoins. Coefficients : hypo. : 1,1; thy. : 1,7; surr. : 0,75. Témoins (dans le même ordre) : 0,37, 0,12, 0,35.

Tout s'est donc passé comme si l'endocrinisation

préalable avait provoqué une sensibilité plus grande chez les animaux en expérience, par rapport aux témoins.

Disons de suite qu'il ne s'agit pas ici d'une hypersensibilité anaphylactique puisque l'injection sous-cutanée a suivi les injections préparantes à 24 heures d'intervalle.

2° *La même expérience a donc été refaite en laissant un intervalle de douze jours.* Les manifestations de choc sont encore nettes quoique plus bénignes s'il est possible. Coefficients: hypo.: 0,92; thy.: 0,50; surr.: 0,75. Témoins: 0,37, 0,12, 0,35.

Si nous rappelons que le coefficient de choc attribué à un lot de cobayes neutres, sensibilisés puis choqués à l'ovalbumine, selon la technique classique, est en moyenne de 3, il est logique de conclure :

a) Que les extraits endocriniens employés par nous étaient convenablement désalbuminés.

b) Que la réalité d'une anaphylaxie endocrinienne, — admissible après ce que nous venons d'exposer, — appelle du moins la confirmation d'expériences nouvelles et variées.

IV

Etant donné l'action anti-choc que l'on a attribuée au chlorure de calcium (Curschmann, Petzetakis) et les modifications de la calcémie que l'on soupçonne dans les états de choc, nous avons cherché à vérifier expérimentalement ces faits en administrant à des ani-

maux du chlorure de calcium et à d'autres de l'acide oxalique.

Dans notre pensée, l'adjonction de chlorure de calcium à la nourriture de nos cobayes devait favoriser l'élévation de leur calcémie, partant les rendre moins sensibles au choc anaphylactique. Quant à l'acide oxalique, produit décalcifiant, il devait, par le mécanisme inverse, produire des résultats opposés.

Or, les résultats de nos expériences se sont trouvés en contradiction absolue avec ces prévisions. Nous avons recherché la cause de cette discordance et nous pensons l'avoir trouvée dans ce fait qu'aux doses massives employées (1 gr. pro die pour un cobaye du poids moyen de 350 gr.), le chlorure de calcium provoque en réalité une élimination calcique, avec bilan calcique négatif (Manoussakis).

Nos résultats restent donc démonstratifs en ce qui concerne le chlorure de calcium, mais il faut les interpréter à l'inverse de nos hypothèses, c'est-à-dire, admettre que nous avons diminué la calcémie des animaux en expérience par l'adjonction de calcium à leur nourriture.

1° Les cobayes ayant absorbé du chlorure de calcium ou de l'acide oxalique pendant l'intervalle libre de sensibilisation ont donné les coefficients de choc suivant : CaCl^2 : 4,6; Ac. oxal.: 3,3. Témoins: 3.

2° L'absorption ayant été faite avant l'injection sensibilisante, avec nourriture normale pendant la période de sensibilisation. Les coefficients sont tombés à : 3,4 pour CaCl^2 ; et 2,9 pour l'ac. oxalique.

Nous n'insisterons pas sur ces résultats. Les chiffres parlant d'eux-mêmes si l'on admet l'hypothèse que nous avons formulée, et, dans le cas contraire, n'ayant aucune signification.

V

Enfin, nous nous sommes demandés si les troubles massifs du métabolisme calcique que nous espérions provoquer chez nos animaux seraient suffisants pour perturber l'équilibre neuro-humoral au point de créer une hypersensibilité spontanée à l'ovalbumine injectée par voie sous-durale sans injection préparante.

Les résultats ont été négatifs (coeff.: 0,2 ou 0,15) que l'injection sous-durale fut faite avec ou sans intervalle libre après l'administration du chlorure de calcium ou de l'acide oxalique.

*
* *

En somme, malgré nos efforts pour varier les conditions d'expérience, nous avons obtenu peu de résultats positifs.

De plus, il est difficile de tirer des conclusions précises de ces résultats. Car, expérimentalement indiscutables, il n'en ont pas moins un caractère artificiel sur lequel notre maître, le Professeur Arloing, insiste avec raison.

Enfin, nos expériences appellent toutes des contre-épreuves. Les premières, au cours desquelles nous avons réalisé une hyperendocrinisation, doivent être

contrôlées par des expériences homologues avec hypodocrinisation. Les secondes doivent être complétées par de nouvelles recherches où le métabolisme calcique serait modifié de façon précise et indiscutable.

Le temps nous a manqué pour faire cette seconde série d'expériences, mais nous proposons de les réaliser ultérieurement.

Il n'en reste pas moins que nous avons pu modifier, par l'administration d'extraits endocriniens, l'intensité du choc anaphylactique à l'ovalbumine chez le cobaye.

Sur le terrain expérimental, ces résultats sont confirmatifs de ceux obtenus par de Waele en 1923 et dont nous n'avons pris connaissance qu'après avoir achevé nos propres expériences.

Sur le terrain clinique, et en ce qui concerne l'extrait thyroïdien, Hogdson, dès 1911, avait vu que, si l'on administrait de l'extrait thyroïdien aux malades ayant reçu du sérum anti-diphtérique, les phénomènes sériques étaient moins fréquents et plus rares que dans les conditions habituelles. C'est l'analogue de l'action variable que nous avons obtenue avec l'extrait thyroïdien, dont l'administration avant l'injection préparante atténue le choc, alors qu'il l'aggrave si administré pendant la période de sensibilisation.

Si intéressantes que soient ces données, elles ont cependant un caractère d'imperfection qui nous incite à rappeler ce qu'écrivait Kovalevsky: « Le laboratoire de la vie offre plus de complications dans ses réactions que les manifestations typiques obtenues au laboratoire expérimental. » Mais cette remarque ne doit pas

décourager le chercheur, elle doit, au contraire, l'inciter à multiplier les conditions d'expérience, à les faire varier, à faire toujours le contrôle de ses résultats. C'est ce que nous avons le désir de réaliser ultérieurement.

TROISIÈME PARTIE

*Indications thérapeutiques
tirées de la notion d'un facteur
endocrinien
dans la pathogénie de l'Asthme*

Classification :

- 1° Opothérapie: thyroïdienne, ovarienne, surrénale, hypophysaire, orchitique, parathyroïdienne.
- 2° Iode, belladone, arsenic. Asthme et calcium.
- 3° Agents physiques : rayons X, rayons ultra-violets.
Traitement nasal de l'asthme endocrinien.
- 4° Cures thermales.
- 5° Traitement étiologique.
Essai de synthèse thérapeutique.

Cette notion, que nous avons cherché à dégager au cours de ce travail, est susceptible d'entraîner deux ordres de conséquences :

1° En fournissant une interprétation nouvelle du mécanisme d'action, dans l'asthme, de certains médicaments antérieurement préconisés;

2° En incitant — et c'est le point intéressant — à l'emploi systématique de certains médicaments nouveaux ou délaissés dans la cure de l'asthme.

Il eut été facile de suivre ce plan et de montrer par exemple que l'emploi de l'*atropine*, de l'*iode*, des *cautérisations nasales*, peut être justifié par le retentissement que ces diverses médications ont sur les

fonctions endocriniennes; de même l'*opothérapie*, le *traitement calcique*, la *roentgenthérapie* doivent être employés plus fréquemment chez les asthmatiques, puisqu'ils sont susceptibles de pallier à des insuffisances glandulaires et de ramener à l'équilibre des sécrétions viciées.

En fait, il nous a paru qu'il y avait avantage à employer une autre classification, plus simple et plus compréhensive.

Nous envisagerons donc successivement :

- 1° L'*opothérapie* ;
- 2° Certains produits galéniques: l'iode, le calcium, la belladone, l'arsenic;
- 3° Certains agents physiques: les cautérisations nasales, les rayons X, les rayons ultra-violets;
- 4° Les cures thermales;
- 5° Traitement étiologique.

Par cette énumération, nous ne prétendons nullement épuiser la liste des médicaments ou des méthodes thérapeutiques conseillés dans l'asthme. Notre dessein est tout autre, puisqu'il est simplement *d'ajuster* certaines indications thérapeutiques à la notion d'asthme endocrinique.

I. — L'*opothérapie*

Ce n'est pas un paradoxe de soutenir que l'on a usé de l'*opothérapie* dans l'asthme avant d'avoir établi la doctrine d'un asthme par dysfonctionnement des glandes vasculaires.

C'est précisément, en effet, parce que Pottier, Somers, Salis-Cohen, avec la surrénale dans le rhume des foins, Ley, Gauthier avec l'iodothyline dans l'asthme, avaient les uns et les autres obtenus de bons résultats par l'emploi un peu empirique de ces extraits endocriniens que l'on songea à rechercher un trouble glandulaire dans certains cas d'asthme. On sait qu'EN ENDOCRINOLOGIE LA PREUVE THÉRAPEUTIQUE A UNE VALEUR CONSIDÉRABLE POUR PRÉCISER L'ORIGINE D'UN TROUBLE MORBIDE. On nous objectera, — au nom de cette allégation, — que, malgré la sédation obtenue par l'adrénaline et l'hypophysine, nous avons, cependant refusé, à la surrénale et à l'hypophyse une place importante dans la pathogénie de l'asthme endocrinien. Il nous semble que cet argument a peu de valeur au regard des données expérimentales ou cliniques que nous avons exposées antérieurement et qui nous paraissent justifier nos conclusions.

Plus importante fut, en son temps, la critique que Gley adressa aux résultats obtenus par Léopold-Lévi, de n'être dus qu'aux propriétés pharmacodynamiques de l'extrait thyroïdien ou de l'extrait ovarien. La réponse de Léopold-Lévi nous paraît avoir fait justice de ces critiques et nous admettons donc, au cours de ce qui va suivre, que l'heureux résultat procuré par l'extrait thyroïdien ou ovarien dans la cure de l'asthme est la conséquence d'un rétablissement de la fonction glandulaire normale et signe l'origine thyroïdienne ou ovarienne de cet asthme.

Opothérapie thyroïdienne

C'est assurément la plus importante.

Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit antérieurement à propos du diagnostic d'un trouble thyroïdien chez un asthmatique.

Nous croyons d'ailleurs que l'administration, *même injustifiée*, d'extrait thyroïdien à tout asthmatique ne peut avoir que des conséquences favorables si l'on s'en tient aux doses que nous indiquerons.

Trois cas se présentent suivant la nature de la dys-thyroïdie que l'on a diagnostiquée chez le malade :

a) *Les signes cliniques, la recherche du M. B. sont en faveur d'une insuffisance thyroïdienne plus ou moins marquée, mais certaine*, et, selon toute probabilité, le trouble thyroïdien demeure constamment de même sens.

Des doses élevées d'extrait thyroïdien peuvent alors d'être employées : 6, 8, 10 et même 15 centigrammes d'extrait par jour.

A condition de contrôler soigneusement leur effet, ces doses pourront être continuées pendant longtemps, peut-être constamment, sans qu'il en résulte d'inconvénient pour les malades. En effet, leur thyroïde était déficiente, nous administrons chaque jour de quoi compenser cette insuffisance (*opothérapie substitutive*) et Hallion a montré, avec raison, que l'action des extraits endocriniens employés dans ces conditions ne s'émousse pas, qu'il n'y a aucune accoutumance.

b) *On a trouvé chez le malade quelques-uns des signes de l'insuffisance thyroïdienne chronique*: frilosité, constipation, signe du sourcil. Le M. B. est légèrement diminué (cas fréquent pour nous) ou normal. En somme, du point de vue thyroïdien, il s'agit d'un *état subnormal* que peut améliorer l'*opothérapie excitatrice*.

Ici il faut déjà être plus prudent. Une poussée d'hyperthyroïdie paroxystique peut survenir soit physiologique (règles), soit provoquée par la médication et son retentissement sur l'asthme peut être nuisible.

Dans ces cas, nous pensons qu'il y a lieu de tâter la susceptibilité du sujet : donner d'abord 1 centigramme, pendant quelques jours, puis monter à 2 ctgr. 5 si la dose précédente est bien supportée. Parfois, on s'en tiendra là. Parfois aussi on pourra élever la dose journalière jusqu'à 4 ou 5 centigrammes sans inconvénient. En tout cas, là encore il faut suivre son malade et suspendre la médication pendant 5 ou 10 jours par mois et d'une façon constante, chez la femme, 3 à 4 jours avant les époques et pendant toute leur durée.

Après quelques mois, un nouvel examen clinique, un nouveau M. B. dont le chiffre sera ramené à la normale indiqueront l'arrêt momentané du traitement, quitte à le reprendre ultérieurement.

c) *Le malade présente des signes d'hyperthyroïdie, son M. B. est légèrement augmenté*. Il s'agit d'un instable thyroïdien à prédominance d'hyperthyroïdie.

Physiologiquement, la tendance actuelle est d'ad-

mettre qu'il s'agit plus d'une sécrétion viciée que d'une hypersécrétion thyroïdienne. Une tentative pour ramener la thyroïde à un fonctionnement normal par le moyen de l'opothérapie est donc logique : c'est l'*opothérapie régulatrice* de Léopold-Lévi.

Mais ici, la posologie de l'extrait thyroïdien est singulièrement réduite : il faut employer des doses infimes d'extrait thyroïdien (opothérapie infinitésimale de Léopold-Lévi) : 2 milligr., 1 milligr. seront les doses journalières. La dose d'un quart de milligramme a même pu, dans certains cas, se montrer active.

Toutes les précautions que nous avons indiquées au paragraphe précédent devront être appliquées avec encore plus de rigueur : surveillance continuelle du malade, suspension au moment des règles...

Enfin, en admettant que l'asthme puisse apparaître au cours du goitre exophtalmique, l'opothérapie est encore de mise pour certains auteurs, mais on conçoit avec quel doigté. Personnellement, nous n'en avons aucune pratique.

Comment conduire la médication thyroïdienne

Avec notre maître, M. Cordier, toute prescription d'extrait thyroïdien est accompagnée par nous des mesures suivantes : la recherche du M. B. a été effectuée ; le sujet est pesé ; nous lui établissons une feuille sur laquelle il note son pouls au lever et au coucher, son poids hebdomadaire ; il est, en outre, averti que toute accélération du pouls persistante ou progressive, toute perte de poids, ou l'apparition d'un symptôme

nouveau (diarrhée, sueurs, thermophobie, irritabilité) doivent entraîner la suspension immédiate du médicament. En outre, ces malades sont revus fréquemment et la recherche du M. B. renouvelée: en un mot, il faut s'astreindre à prendre constamment le « pouls thyroïdien » de pareils malades.

Avec ces précautions, la médication thyroïdienne est une arme efficace et non nuisible.

Comment se fait sentir l'action de la médication thyroïdienne ?

L'opothérapie efficace doit avoir une action immédiate, persistante et transformatrice selon Léopold-Lévi.

De fait, les malades que nous avons pu suivre ont présenté une amélioration rapide et progressive de leur état. Sur l'état général, l'action est toujours très nette: atténuation puis disparition de la frilosité, retour de l'appétit, régularisation des époques, meilleur tonus psychique... Sur l'asthme, l'amélioration est, elle aussi, progressive: certains malades nous ont dit spontanément que, dès le quatrième ou le cinquième jour du traitement ils avaient pu retirer un des oreillers qu'ils avaient dû accumuler sur leur lit, pour dormir en position demi-assise. Puis les accès s'atténuent, durent moins longtemps et sont moins violents. Puis ils s'espacent, laissant le malade reposer la nuit et n'apparaissant plus, par exemple, que lors d'une course ou de l'ascension d'un escalier.

Quant aux résultats lointains, nous n'avons suivi

ni assez de malades, ni depuis assez longtemps pour pouvoir apporter une contribution personnelle. Mais les nombreuses observations de M. Léopold-Lévi, portant sur des malades dont la guérison ne s'est pas démentie pendant des années et qu'il a bien voulu nous confirmer récemment, attestent la valeur de l'opothérapie thyroïdienne DANS LA CURE DES CAS D'ASTHME OÙ ELLE EST INDIQUÉE.

Doit-on associer d'autres méthodes thérapeutiques au traitement thyroïdien?

Léopold-Lévi estime que l'extrait thyroïdien se suffit à lui seul et qu'il doit, seul administré, amener la guérison de l'asthme.

Sédillot, au contraire, ne donne à ses malades l'extrait thyroïdien que pour parachever et maintenir une cure menée à bien par le traitement hygiéno-diététique.

Personnellement, nous nous sommes toujours trouvé bien d'associer à l'opothérapie thyroïdienne des prescriptions diététiques assez détaillées, et, dans certains cas, une autre opothérapie endocrinienne, le plus souvent ovarienne.

Opothérapie ovarienne

Sans méconnaître l'importance de cette opothérapie, nous serons beaucoup plus bref que pour le traitement thyroïdien. L'administration d'extrait d'ovaire est, en effet, infiniment plus simple que celle d'extrait thyroïdien. Il n'y a aucun danger à prescrire des do-

ses relativement élevées et à surveiller moins étroitement ses malades.

La question la plus délicate est celle des indications de l'opothérapie ovarienne.

On sait quelles modifications des règles peut entraîner un trouble thyroïdien, on sait aussi avec quelle fréquence se voit chez la femme la forme d'asthme que nous avons appelée thyro-ovarienne. Tous ces cas seront, généralement, améliorés par l'extrait thyroïdien.

Ce n'est pas à dire que l'extrait ovarien ne puisse pas compléter d'une façon heureuse l'action de l'extrait précédent, nous y reviendrons bientôt.

Mais l'indication majeure de l'opothérapie ovarienne est l'asthme proprement ovarien apparaissant chez les femmes à règles insuffisantes ou trop abondantes ou irrégulières, douloureuses, bref, chaque fois qu'il y a un dérèglement profond et manifeste de la fonction ovarienne.

A côté de ces cas, la ménopause est une autre indication. Si l'on admet que l'extrait ovarien puisse agir efficacement dans l'asthme apparu chez la femme ménopausique physiologiquement, combien plus efficace doit-il être dans ces cas d'asthme apparus après castration et dont l'école espagnole a donné tant d'exemples (cf. Maranon, Carrasco, Recasens). Ici il y a suppression brusque et brutale de la fonction ovarienne chez une femme dont l'organisme n'était nullement *préparé* à cette spoliation: par l'opothérapie ovarienne qui rétablit l'équilibre hormonal, les auteurs que nous avons cités ont obtenu la disparition de l'asthme.

Enfin, l'opothérapie ovarienne a été préconisée dans le traitement de certains troubles thyroïdiens pour la pathogénie desquels on admet que la dysthyroïdie n'est qu'une réaction bruyante à un trouble ovarien silencieux et demeuré méconnu. Dans des cas analogues (instabilité à prédominance d'hyperthyroïdie, ou même Basedow fruste) alors que l'opothérapie thyroïdienne est d'un maniement délicat, l'extrait ovarien peut rendre aux malades leur équilibre endocrinien et améliorer l'asthme.

En dernier lieu, l'opothérapie ovarienne doit être essayée après échec du traitement thyroïdien (L.-Lévi).

Doses et pratique du traitement

Sauf chez la femme castrée et ménopausique où l'on se trouvera bien de l'administration constante de doses journalières de 30 à 40 centigrammes d'extrait ovarien, il semble qu'il soit préférable de ne donner l'extrait que par périodes assez courtes avec des intervalles de repos.

On pourra par exemple prescrire 20 centigrammes d'extrait dans les dix jours qui précéderont la date effective ou supposée (en cas d'aménorrhée) des règles, ou bien 20 centigrammes par périodes de cinq jours alternant avec une durée égale de repos.

Dans d'autres cas, où le dérèglement du cycle cataménial sera prédominant, il pourra être indiqué de prescrire les extraits spécialisés d'ovaire qui doivent les uns faciliter la venue des règles et faciliter l'écou-

lement sanguin, les autres calmer, au contraire, l'activité ovarienne et restreindre un flux cataménial trop abondant.

Enfin, indépendamment de tout facteur thyroïdien, mais en se basant seulement sur les connexions étroites de l'ovaire et de la thyroïde, on pourra associer l'opothérapie ovarienne à des doses minimales et intermittente d'extrait thyroïdien (Claude et Saleur).

On pourra, de même, connaissant l'antagonisme entre la surrénale et l'ovaire, prescrire quelques jours par mois de l'extrait surrénal à la dose de 20 ou 30 centigrammes, dans l'espoir de ramener à l'équilibre, en excitant son antagoniste, une fonction ovarienne troublée.

Opothérapie surrénale

On sait que les premières tentatives opothérapiques dans l'asthme furent faites avec de l'extrait surrénal en tablettes, *per os*, administré à fortes doses : jusqu'à 4 gr. 5 par jour. Pottier, Salis-Cohen en ont obtenu de bons résultats. Dès ce moment, pourtant Somers n'admettait que l'application *locale* d'une solution d'extrait surrénal au niveau de la pituitaire.

Depuis lors, cette tendance n'a fait que s'accroître : la prescription d'une solution d'adrénaline à 1/1.000^e associée à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1/100^e pour pulvérisations intranasales contre le coryza spasmodique, est chose courante.

Certains auteurs, à la suite d'Ephraïm (de Breslau) ont même préconisé des pulvérisations intrabronchi-

ques d'une solution d'adrénaline au moment des crises. D'autres sont allés encore plus loin et ont conseillé l'application de l'adrénaline, sur la muqueuse bronchique œdématiée, sous le contrôle de la vue par le moyen de la bronchoscopie. Pour qui a vu faire ou pratiqué lui-même des bronchoscopies il paraît évident que, si cette méthode est logique, portant l'adrénaline au point même où elle doit agir, en revanche elle est d'une exécution délicate chez un asthmatique en crise. En admettant même qu'elle soit praticable, elle exige un ensemble de circonstances: proximité du malade et du médecin, installation spéciale, etc., qui en font une thérapeutique d'exception.

Nous serons bref sur l'emploi de l'adrénaline en injections hypodermiques, non pas tant parce que nous doutons qu'elle ne soit un produit opothérapique, mais bien plus parce que son efficacité a été tellement vulgarisée qu'il reste bien peu à dire encore. Toute l'étude de cette question a d'ailleurs été faite excellemment par Mlle Javouhey dans sa thèse de 1923.

Nous insisterons seulement sur ce détail qu'il ne faut pas être exclusif et n'utiliser que la solution d'adrénaline pure: certains malades s'en trouveront bien, d'autres auront un soulagement plus rapide, plus complet et parfois plus durable par l'association adrénalino-hypophysaire (produit spécialisé), d'autres enfin préféreront l'association adrénaline-pantopon (prod. spécialisé). C'est là une question de susceptibilité individuelle qu'il est impossible de prévoir à l'avance.

Dans la majorité des cas on emploie la solution aqueuse d'adrénaline, cependant quelques auteurs, Heckel en particulier, ont insisté sur l'avantage qu'il y avait à incorporer l'extrait surrénal dans un véhicule huileux, et à faire les injections intra-musculaires. On éviterait ainsi les phénomènes d'ischémie sous-cutanée, producteurs d'escarres, et on assurerait une résorption plus lente du médicament, intensifiant et prolongeant son effet. On pourrait alors parler d'une cure véritable de l'asthme par l'extrait surrénal.

Nous n'avons aucune pratique de cette médication.

Il nous faut dire un mot des dangers de l'adrénaline, de la réalité d'une *adrénalinomanie*. Deux points sont à considérer : et d'abord, y a-t-il des adrénalinomanes ?

Que certains malades soient amenés à se faire un nombre invraisemblable d'injections du produit qui les soulage (31.000, Ricaldoni), ceci est possible ; mais qu'il existe des adrénalinomanes comme il y a des opiomanes, nous pensons que ce doit être une rarissime exception. En second lieu, l'adrénaline est-elle dangereuse ? On a longtemps vécu avec le spectre de l'athérome agité par Josué, mais on a oublié qu'il parlait primitivement des injections intraveineuses, et on méconnaît qu'il est revenu plus tard sur ses premières affirmations. En tout cas, le fait qu'un asthmatique a pu recevoir 31.000 milligrammes d'adrénaline en seize ans prouve : 1° qu'il n'y a que peu d'accoutumance au médicament, sinon il eut été délaissé ; 2° que la tolérance de l'organisme à l'égard de l'adrénaline est vraiment considérable. Il y a pourtant des

cas de mort après l'emploi de l'adrénaline et certains auteurs se sont élevés avec la dernière vigueur contre sa prescription chez les asthmatiques. Il conviendrait de faire une critique minutieuse de ces observations et de rechercher la ou les raisons de la mort. Nous croyons que ce serait tâche facile. Mais indépendamment de toute autre précision, nous pensons que l'adrénaline n'est pas un médicament dangereux si l'on veut bien ne pas oublier :

1° *Qu'il est des contrindications formelles de son emploi* ; les grands hypertendus, les aortiques, les femmes enceintes ;

2° *Que les faibles doses* ($1/2$ et parfois $1/4$ de milligramme chez l'adulte) *agissent mieux que les fortes doses* et qu'il vaut mieux répéter à quelques heures d'intervalle une petite dose que d'injecter d'emblée une dose massive ;

3° *Enfin et surtout, que l'injection d'adrénaline est un thérapeutique d'urgence*, thérapeutique de l'accès d'asthme, et jamais de la maladie asthmatique.

Opothérapie hypophysaire

Nous ne répéterons pas ce que nous avons écrit au paragraphe précédent.

Nous ne connaissons aucun cas où l'opothérapie hypophysaire ait été employée seule dans l'asthme.

Quant à l'injection d'extrait hypophysaire intraveineuse ou sous-cutanée elle a donné de bons résul-

tats à F. Brunn (de Vienne), mais elle provoque des incidents (troubles du rythme respiratoire) et des accidents (amaurose, d'ailleurs transitoire) qui en restreignent l'emploi.

Plus communément on associe l'extrait hypophysaire à l'adrénaline. Mais ici l'hypophysine est à dose extrêmement faible et on peut penser qu'elle réalise une véritable *action de présence*. Képinow a montré que l'action de l'adrénaline est renforcée notablement par des doses encore inefficaces d'extrait hypophysaire. On peut donc admettre que l'extrait hypophysaire *sensibilise* les organes sur lesquels agit l'adrénaline. Cela justifie donc une fois de plus l'association adrénalino-hypophysaire.

L'extrait hypophysaire a aussi été employé en applications locales dans le traitement du coryza spasmodique: mélange à parties égales d'une solution d'hypophysine à 1/1.000^e et d'une solution de novocaïne à 10 %, à pulvériser toutes les six heures. H. Bourgeois a noté les heureux effets de ce traitement.

Opothérapie orchitique

Léopold-Lévi l'a employée dans deux cas et n'a pu constater aucune amélioration. Maranon dit en avoir obtenu de bons résultats. Certains auteurs font de l'asthme une névrose basée sur une neurasthénie sexuelle. Chez de tels malades, l'administration d'extrait orchitique pourrait être indiquée.

M. Cordier a usé, chez un de ses malades (Obs. XIV),

de l'extrait orchitique en injections quotidiennes et a vu apparaître une amélioration notable et persistante.

Opothérapie parathyroïdienne

Nous savons que l'on a incriminé une insuffisance parathyroïdienne dans certains cas d'asthme, améliorés par le calcium; mais à notre connaissance, l'extrait parathyroïdien n'a jamais été prescrit. Nous croyons cependant, à la suite des recherches de Manoussakis, que l'association d'extrait parathyroïdien au calcium est le meilleur moyen d'assurer l'absorption de ce métal et sa bonne répartition dans l'organisme (1).

Par ailleurs, on a noté (Moussu) une atténuation des signes basedowiens dans certains cas de goitre exophtalmique, après traitement parathyroïdien. Il serait peut-être intéressant d'administrer l'extrait parathyroïdien aux malades chez lesquels l'asthme paraît être sous la dépendance d'une hyperthyroïdie.

II. — Iode, Belladone, Arsenic, Calcium

Nous n'envisageons pas, sauf peut-être pour le calcium, d'étudier les indications, la posologie, l'emploi de ces produits dans l'asthme. Nous voudrions très rapidement montrer que leur influence favorable sur

(1) Il convient d'être sévère dans le choix de l'extrait parathyroïdien à employer, car beaucoup sont accusés d'être inefficaces. Ceux préparés selon la technique récente de Collip paraissent être les plus actifs.

l'asthme peut, dans certains cas, être expliquée par une action sur les glandes endocrines.

Iode

L'iode sous toutes ses formes (iode, iodures, iodiques, composés organiques) est un des plus anciennement connus et des plus importats médicaments de la pharmacopée antiasthmaticque.

Trousseau qui l'introduisit en France, Jaccoud, G. Sée, puis, plus près de nous, Pouchet, ont montré que son emploi dans l'asthme est justifié par l'action qu'il exerce : sur le tissu lymphoïde, sur la nutrition, la circulation, la respiration et enfin le système nerveux.

Mais aujourd'hui, instruit par ce que l'on sait sur la physiologie thyroïdienne, on ne peut s'empêcher d'établir un rapprochement entre ces actions multiples de l'iode, les bienfaits qu'il rend chez les asthmatiques et la fonction du corps thyroïde en tant qu'organe fixateur et transformateur des composés iodés.

Il semble qu'on pourrait, en ne considérant que l'action propre, sur les tissus et la circulation, des composés minéraux de l'iode et des iodalbuminoïdes, accorder une part si minime soit-elle, dans certains asthmes à une dysthyroïdie par dysfixation des composés iodés et trouble de leur métabolisme dans l'organisme.

Dans un ordre d'idée voisin, Brown, se fondant sur les corrélations entre iode et thyroïde, serait porté à penser que l'amélioration de l'asthme produite par

l'administration prolongée d'iodure pourrait être expliquée par la stimulation de la fonction thyroïdienne, amenant, en retour, une suractivité de la sécrétion surrénale.

Pollitzer et Stolz ont étudié l'influence inhibitrice ou favorisante que peuvent exercer certaines substances pharmacologiques sur la sensibilité protéinique (élévation du métabolisme basal par l'injection sous-cutanée d'une quantité minime d'albumine, insuffisante pour déterminer de la fièvre). L'agent dont l'action inhibitrice est le plus facile à étudier est l'iode. Chez les sujets normaux ou pathologiques (mais non basedowiens) l'injection de 1 milligramme (sujets gras) à 4 milligrammes (sujets maigres) d'iodure de sodium empêche l'élévation du métabolisme de se produire après injection de protéine. Cette action des doses minimales d'iode ne devrait pas être comprise comme une action chimique, mais comme une « action hormonale » sur l'ensemble du « système iodophile » : *thyroïde*, *hypophyse*, *plancher du 3° ventricule*, *système nerveux végétatif*.

Ces auteurs ont cherché par ce procédé à réaliser une désensibilisation passive des asthmatiques. Ils déterminent pour chaque sujet la dose d'iode qui exerce une action inhibitrice sur la réaction aux protéines, puis ils répètent une fois par semaine cette dose pendant très longtemps.

L'ancien usage empirique de l'iode chez l'asthmatique serait ainsi repris selon une modalité toute nouvelle, en vertu d'idées théoriques, originales, et l'iode

aurait vraiment ce caractère de *médication métathyroïdienne* sur lequel a insisté Léopold-Lévi.

*
* *

Un dernier point doit encore nous retenir ce sont les dangers du traitement par l'iode chez les asthmatiques, et nous pouvons ajouter : chez les asthmatiques dysthyroïdiens.

Eimer a rapporté l'observation suivante : Une femme de 32 ans souffrait d'asthme depuis 1907, et avait pris, depuis cette date, à plusieurs reprises, de l'iodure de potassium sans en être le moins du monde incommodée, mais aussi sans en éprouver le moindre soulagement. Le 1^{er} octobre 1924, cette femme vint consulter, les crises d'asthme étant devenues plus intenses. Eimer prescrivit 3 doses de 1 gramme de KI par jour. L'asthme, cette fois, est nettement amélioré. Mais le 12 novembre, soit après quarante jours de traitement, la malade revient se plaindre de battements de cœur. Un syndrome basedowiforme est dès lors constitué, qui continue à se développer malgré l'arrêt immédiat de l'iodure: exophtalmie, forte tachycardie, tuméfaction molle des deux lobes thyroïdiens, sueurs, tremblement, amaigrissement, vomissements, augmentation du M. B. De plus, les crises d'asthme reparaissent après l'arrêt du traitement iodé. Après cinq mois d'un état des plus critiques, une amélioration se manifeste avec retour à la normale du M. B.

A la lecture de cette observation, on incline fortement à penser que la malade de K. Eimer était une instable thyroïdienne et que, sous l'influence du traitement iodé, une poussée d'hyperthyroïdie formidable se déclancha. Il serait intéressant d'étayer notre remarque sur d'autres observations.

Belladone

Avec Trousseau, la belladone avait connu une faveur méritée, puis elle était retombée dans l'ombre jusqu'à ce que Lian vint l'en sortir avec éclat. Depuis lors elle a pu passer au rang des médications « nouvelles » de l'asthme.

De l'article de Lian nous retiendrons seulement deux points: la nécessité d'employer des *doses assez fortes*, l'utilité qu'il y a à donner la belladone plusieurs heures avant le moment où elle devra manifester son action (au repas du soir par exemple dans les cas d'asthme nocturne).

Personnellement, notre conviction très nette est que *la belladone n'agit dans l'asthme qu'à titre préventif*. Notre maître, M. Cordier, est encore plus affirmatif et à l'asthme il ajoute la naupathie où l'atropine, efficace à titre préventif, lui a paru n'avoir aucune action une fois les malaises apparus.

Un rapprochement s'impose avec ce que Garrelon et Santenoise ont vu à propos du choc peptonique : nous ne rappellerons leurs expériences que d'un mot: ils font une vagotomie haute et un certain temps après ils éprouvent l'animal par un choc peptonique qui

est atténué ou même inexistant. Ils en induisent l'intervention dans le choc de la sécrétion thyroïdienne qui est réglée par le vague. Dans une deuxième série d'expériences, au lieu de couper le vague, ils le paralysent avec l'atropine et constatent encore la suppression du choc peptonique. Aussi se croient-ils autorisés à penser que, dans son action protégeante contre le choc, l'atropine agit surtout en paralysant les fibres sécrétoires du vague se rendant à l'appareil thyroïdien et en arrêtant ainsi la mise en circulation d'une hormone sensibilisante. Ainsi, peut-on comprendre pourquoi un certain temps (1 h. 1/2) doit s'écouler après l'injection d'atropine pour qu'elle soit efficace contre le choc: *c'est le temps nécessaire à l'élimination de la substance sensibilisante en circulation avant l'injection de l'alcaloïde.*

Si les recherches ultérieures confirment ces conclusions, l'action de l'atropine dans l'asthme est éclairée d'un jour tout nouveau. Elle serait ainsi un agent modificateur de la sécrétion thyroïdienne.

Sans prétendre vouloir restreindre à cette seule modification tout le rôle joué par la belladone dans la prévention de l'accès d'asthme, cette hypothèse est pourtant intéressante à retenir.

On sait, en effet, que certains asthmes sont complètement rebelles à la médication belladonnée. Il est permis de se demander si précisément dans ces cas il n'existerait pas un trouble thyroïdien permanent dont un des caractères serait, *échappant plus ou moins complètement au contrôle nerveux qu'exerce le vague,*

de ne plus subir l'influence de l'atropine. Qu'il soit bien entendu que c'est à peine une hypothèse.

Nous retiendrons pourtant que, quel que soit le mode d'action de la belladone dans l'asthme, il convient de l'administrer *plusieurs heures avant le moment où l'on désire qu'elle fasse sentir son action.*

Arsenic

Nous n'insisterons guère sur cet agent thérapeutique. Nous voudrions seulement souligner quelques analogies et établir quelques rapprochements.

L'arsenic est en quantité relativement notable dans le corps thyroïde, il semble qu'il soit fixé par lui. Il s'élimine par la peau et les productions épidermiques (poils, cheveux). De même, il est en quantité assez élevée dans le sang des règles, dont nous avons déjà noté, par certains symptômes (acné, éruptions diverses, diarrhée), les points communs avec l'intoxication arsenicale.

Or, le molimen cataménial est accompagné d'une hyperthyroïdie passagère. Inversement, la chute des poils, des cheveux, leur raréfaction (signe du sourcil), les troubles de la peau (ichtyose) s'observent dans les états hypothyroïdiens. Enfin, l'arsenic est indiqué dans toute une série d'états pathologiques où l'on admet aujourd'hui l'existence d'un déficit thyroïdien ou d'une dysthyroïdie: anorexie, rhumatisme chronique déformant, psoriasis, Basedow (J. Renaut) et asthme.

Sans insister davantage, qu'il nous soit permis de suggérer l'idée, dans ces différentes affections, d'un

trouble thyroïdien caractérisé par l'incapacité de fixer l'arsenic et de lui faire suivre son cycle normal dans l'organisme.

L'arsenic pourrait alors, au même titre que l'iode, être considéré comme un médicament métathyroïdien.

Asthme et Calcium

Il n'y a guère plus de cinq ou six années que l'on a envisagé la possibilité d'un trouble du métabolisme calcique dans la pathogénie de l'asthme.

Ce sont les auteurs américains surtout qui ont fait des dosages du calcium dans le sang des asthmatiques et qui, les premiers, ont signalé les anomalies du taux de la calcémie dans l'asthme.

Les Allemands avaient, antérieurement, déjà reconnu les bons effets de l'administration du calcium par la bouche chez certains asthmatiques.

Les Français, enfin, sont arrivés à l'étude du calcium dans l'asthme menés par l'hypothèse d'une analogie entre l'asthme et la spasmophilie et aussi par l'influence favorable, dans certains cas d'asthme, des rayons ultra-violets, grands régulateurs du métabolisme calcique.

A l'heure actuelle, il semble que l'on puisse faire un départ assez strict entre :

1° Les faits et les théories dont il est impossible de préciser la valeur en ce moment. Les faits sont contestables et contestés en raison des difficultés du dosage du calcium sérique. Nous l'avons déjà dit, nous n'y

reviendrons pas. Les théories valent ce que valent les faits.

2° La valeur du traitement calcique dans l'asthme. Ici, nous sommes en présence de faits brutaux : le calcium agit ou n'agit pas dans l'asthme. Les conclusions se formulent donc d'elles-mêmes.

Mais avant d'exposer ces deux points, il convient de faire un rappel très bref de la place du calcium dans l'organisme et de l'influence des glandes endocrines sur son métabolisme.

Disons encore que l'étude du calcium s'ébauche à peine. On commence seulement à entrevoir le rôle que joue ce métal dans les phénomènes les plus divers de la vie. Et on en est encore au stade où la vérité d'aujourd'hui a peu de chance d'être celle de demain.

Les recherches de Loeb ont mis en évidence l'une des plus importantes propriétés du calcium : son rôle modérateur vis-à-vis du système neuro-musculaire. La diminution de la chaux dans les muscles permet d'y faire apparaître des contractions.

L'action modératrice du calcium sur l'excitabilité du système nerveux est connue depuis les travaux de Sabbatini : en appliquant sur le cortex une substance qui entraîne la précipitation des sels de chaux, on détermine des convulsions. Un déficit de calcium agit donc comme un véritable irritant. Inversement des sels du même métal mis au contact de l'écorce cérébrale en diminuent l'excitabilité.

L'hypocalcémie a été mise en évidence dans la tétanie et les états spasmophiles. Mais la théorie calci-

prive invoquée pour expliquer la diminution du calcium sanguin n'explique pas tous les cas de tétanie. La conception de l'alcalose, comme déterminant la carence des ions calciques permet d'interpréter mieux certains des états spasmodiques. Certains auteurs enfin font appel à l'existence d'une toxine spécifique troublant la fixation du calcium (toxine de Storm van Leeuwen pour l'asthme).

En dernière analyse il semble que le taux du calcium sanguin varie parallèlement à l'excitabilité du système sympathique, mais en sens inverse.

C'est ainsi qu'interviendrait ce métal dans le rythme cardiaque, dans le tonus musculaire..., et enfin dans la respiration.

Schliack, injectant à des lapins du chlorure de calcium, a réactivé leur respiration affaiblie par le chloral et la morphine. Chez l'animal non traité par les narcotiques ou faiblement intoxiqué, le métal provoquerait une respiration spasmodique avec pauses expiratoires ou inspiratoires.

Au contraire, Parhon en fait un agent modérateur de la respiration et Haffner pense que le calcium tend à paralyser le centre bulbaire et que la mort de l'animal peut s'expliquer par arrêt respiratoire.

IL SEMBLE A PEU PRÈS ÉTABLI QUE L'ÉQUILIBRE ENDOCRINIEN DÉPEND DE L'ÉQUILIBRE CALCIQUE HUMORAL. INVERSEMENT IL EST PROBABLE QUE TOUTES LES GLANDES INTERVIENNENT DANS L'ASSIMILATION DU CALCIUM.

Aucune ne paraît, à l'exclusion des autres, exercer seule le contrôle de ce métabolisme. Pourtant on peut admettre que les parathyroïdes interviennent d'une

manière presque spécifique dans l'utilisation du calcium.

Peu après les recherches de Loeb, Mac Callum et Voetglin supposèrent que les parathyroïdes élaboraient une substance permettant à l'organisme de fixer le calcium. Dans l'insuffisance parathyroïdienne, en effet, l'élimination de la chaux augmente et l'excitabilité musculaire est considérablement accrue. Nous n'insisterons pas sur ce que l'on sait de la tétanie post-opératoire parathyréoprive.

Les lésions dentaires après ablation des parathyroïdes, la constatation de lésions parathyroïdiennes dans l'ostéomalacie, l'efficacité du calcium dans la tétanie expérimentale et bien d'autres arguments ou faits expérimentaux prouvent amplement la part que prennent les parathyroïdes dans la régulation calcique. Nous soulignerons seulement que l'administration d'extrait parathyroïdien, *seule*, a permis à Manoussakis de réaliser des bilans calciques positifs chez ses malades.

Le rôle du corps thyroïde dans l'assimilation de la chaux semble moins évident. Différentes constatations ont cependant permis à Parhon et Papianan d'affirmer que la thyroïde influe de façon incontestable sur l'utilisation du calcium. Les recherches de Waldorp et Treilles, que nous avons déjà rapportées, plaident dans le même sens. Quoi qu'il en soit de l'interprétation des faits constatés, le facteur thyroïdien semble admis aujourd'hui par la plupart des spécialistes de la question.

Les surrénales ont aussi paru intervenir dans le

métabolisme calcique. Les résultats de Manoussakis montrant que l'adrénaline favorise l'élimination du calcium ne sont pas en faveur de cette hypothèse.

Le thymus, la rate ont été également mis en cause.

L'hypophyse a un rôle discutable. Nous rappellerons que Waldorp a constaté l'hypocalcémie constante et notable chez quatre acromégaliques.

Enfin, les recherches récentes résumées dans la thèse de Dalsace montrent que l'ovaire intervient pour maintenir le calcium sérique à son taux normal.

« En résumé, seules les parathyroïdes semblent exercer un contrôle quasi-spécifique sur le métabolisme du calcium. L'influence des autres glandes paraît secondaire, mais il est probable que, pour assurer les fonctions parathyroïdiennes, un bon équilibre endocrinien est indispensable. Comme il est admis, d'autre part, que cet équilibre est sous la dépendance de l'équilibre calcique des humeurs, on voit toute la complexité du problème. » (Cunault.)

Voyons maintenant à quelles conclusions permet d'aboutir ce que l'on sait de la calcémie dans l'asthme.

Novak et Hollender, en 1923, constatent que le taux du calcium ionisé dans le sérum sanguin est invariablement abaissé dans le coryza spasmodique. En revanche, l'hypocalcémie n'est constante ni dans l'asthme ni dans le rhume des foins.

Schliack, dont nous retrouverons la formule permettant l'emploi quotidien du chlorure de calcium, pense que dans l'asthme et la fièvre des foins on retrouve la même prédisposition fondamentale, constituée par une fragilité congénitale et héréditaire de l'équilibre

des systèmes antagonistes vague et sympathique, fragilité qui résulte vraisemblablement d'un abaissement du taux du calcium de l'organisme, lié à des troubles endocrines, en particulier de l'appareil parathyroïdien.

F. Glaser, se basant sur environ 800 dosages du calcium dans le sérum, estime que le taux de la calcémie, chez le sujet normal, ne varie que dans des limites étroites d'un sujet à l'autre, et d'un jour à l'autre chez le même sujet. Mais chez les malades atteints de névrose fonctionnelle, d'asthme ou de troubles endocriniens les variations du calcium sont beaucoup plus étendues. De plus, la calcémie est généralement diminuée chez ces malades. Il est probable que ces variations sont en rapport avec les oscillations du tonus vago-sympathique, l'irritation du sympathique provoquant la diminution du calcium sérique, l'irritation du vague son augmentation.

Jansen a également constaté l'hypocalcémie dans l'asthme.

En revanche, toute une série d'auteurs ont apporté des résultats contraires à ceux que nous venons d'indiquer.

Sonnenschein et Pearlman, reprenant toute la question des rapports du calcium et des parathyroïdes avec le coryza spasmodique, n'ont observé chez aucun de leurs malades une diminution de la calcémie. Le rôle du métabolisme calcique dans le coryza spasmodique leur paraît donc des plus douteux.

Blum, Delaville et Van Caulaërt ont constaté que le

taux du calcium sérique est tantôt normal, tantôt abaissé dans l'asthme.

Debré et Broca considèrent que la spasmophilie et l'asthme sont deux affections différentes. Ils ont recherché si la teneur en calcium du sang des enfants asthmatiques était diminuée, le manque de calcium étant le trouble fondamental de la spasmophilie. Sur 11 cas, 10 fois il n'y avait pas d'hypocalcémie.

De même, Dorlencourt et Mlle Spanien montrent que l'élément spasmodique asthmogène n'est nullement assimilable aux phénomènes spasmophiliques par hypocalcémie. Chez les enfants asthmatiques, la calcémie a toujours été trouvée normale. Elle peut même être plus élevée au moment des crises que dans les périodes intercalaires.

Il convient de noter que ces dernières recherches ont été effectuées chez des enfants et nous avons déjà eu l'occasion de remarquer que l'asthme infantile présente bien des particularités propres.

Rappelons, enfin, que chez le malade de L. Langeron, dont nous avons déjà parlé, il existait, avant le traitement une hypocalcémie très accentuée (crises de bronchorrhée paroxystique au cours d'une tétanie).

De ces données contradictoires et multiples, il convient de retenir que le trouble du métabolisme calcique est fréquent dans l'asthme et le coryza spasmodique; que, cependant, il n'a pu être mis en évidence, avec les techniques actuelles, dans l'asthme infantile. Peut-être des procédés de dosage nouveaux permettront-ils, dans un avenir prochain, d'unifier tous ces résultats.

Il semble que la même incertitude règne sur la valeur qu'il convient d'attribuer au traitement calcique dans l'asthme.

Expérimentalement, Curschmann a cependant constaté que l'injection intraveineuse de chlorure de calcium empêchait le choc de se déclancher, après sensibilisation.

De notre côté, l'administration *per os* de chlorure de calcium à des cobayes pendant la période dite de sensibilisation, nous a, au contraire, montré une aggravation du choc. Nous n'insisterons pas sur nos résultats expérimentaux qui appellent de nouvelles recherches.

Cliniquement, Pottenger a obtenu de grandes améliorations par l'emploi du chlorure de calcium chez les asthmatiques.

Novak et Hollender n'ont obtenu aucun résultat par l'administration de calcium. Ils l'ont alors associé à l'extrait thyroïdien : cette synergie médicamenteuse amène une amélioration temporaire dans tous les cas de coryza spasmodique et dans certains cas d'asthme et de fièvre des foins. Enfin, l'adjonction de l'actinothérapie artificielle leur a paru permettre un retour à la normale de la calcémie dans tous les cas étudiés par eux. Ces résultats, si intéressants qu'ils soient, n'ont pourtant pas, croyons-nous, été repris depuis. Il y aurait peut-être lieu de faire de nouvelles recherches sur l'emploi simultané du calcium, de l'extrait thyroïdien et des rayons ultra-violets considérés comme fixateurs de la chaux.

Schliack estime que le traitement de l'asthme et de

la fièvre des foins doit viser à suppléer au manque de calcium avant de combattre les troubles du tonus vagal.

En introduisant un grand excès de calcium dans l'organisme, il est possible d'en relever le taux, mais il est indispensable de le donner de façon persistante. Le sel le plus actif est le chlorure de calcium. Pour masquer son goût répugnant qui rendrait impossible un traitement prolongé aux doses nécessaires, Schliack emploie une émulsion préparée avec de la crème et de la caséine et aromatisée, renfermant 12 gr. 5 de CaCl^2 desséché pour 100, dont il donne 4 à 6 cuillères à soupe par jour, dans les cas de gravité moyenne, allant jusqu'à 8 et même 10, dans les cas sévères sans aucun inconvénient. Des améliorations persistantes chez des asthmatiques invétérés ont ainsi été obtenues. Lors de l'accès, cette médication, employée dès le début, donne également de bons résultats.

Voïnov a traité 6 cas d'asthme par le chlorure de calcium, soit en injections intraveineuses (à la dose de 5 cmc de solution à 5 ou 10 %), soit *per os*. Il en conclut que l'efficacité de la calcithérapie n'est pas constante. Sans doute les succès répondent-ils aux cas où l'asthme relève d'une teneur insuffisante du sang en calcium.

Jansen estime qu'il faut employer le calcium à doses fortes et souvent répétées, car le relèvement de la calcémie est toujours passager.

Sonnenschein et Pearlman ont traité le coryza spasmodique par le chlorure de calcium, par voie intraveineuse ou buccale. Ce traitement s'est montré plus

efficace que les méthodes de désensibilisation protéique. Mais, ces auteurs n'ayant pas constaté d'hypocalcémie, l'action thérapeutique du calcium s'explique pour eux de la façon suivante: il semble que le calcium agisse sur la sécrétion muqueuse et sur l'appareil nerveux dont il calme l'hyperesthésie, par un véritable effet dépressif antinervin. Il s'agirait alors d'une simple action pharmacologique locale et non du remplacement d'une substance déficiente chez certains sujets.

En France, Petzetakis a préconisé l'injection intraveineuse de chlorure de calcium. Avec 0,50 ou 1 gramme d'une solution à 20 % il jugule en quelques instants une crise d'asthme. Mais Rist et Ameuille ont obtenu dans trois cas un complet insuccès par l'injection intraveineuse de chlorure de calcium.

Tout ceci nous confirme dans l'idée que la question du calcium dans l'asthme n'est encore que bien peu avancée. Il conviendrait de reprendre avec des techniques uniformes et probantes la question de la calcémie chez l'asthmatique, et aussi d'étudier les divers modes d'emploi de la thérapeutique calcique. Alors seulement, on pourra préconiser telle ou telle attitude thérapeutique. Actuellement, nous avons cherché à exposer quelques-uns des faits les plus saillants mais il reste encore tant d'inconnues qu'il nous est difficile de conclure dans un sens ou dans l'autre.

III. — Agents physiques

Rayons X

L'application des rayons X à la thérapeutique de l'asthme est la conséquence du hasard heureux qui mit derrière l'écran de Schilling un asthmatique invétéré (1906). Le lendemain, toute crise avait disparu.

Depuis, il n'est guère de partie du corps que l'on n'ait irradiée dans l'asthme : thorax, hile bronchique, rate, foie, thymus, et enfin thyroïde, ovaire, hypophyse, surrénales. Dans tous les cas on a enregistré des améliorations et même des guérisons persistantes. La raison en est que les rayons X pouvant agir dans l'asthme de plusieurs façons :

1° *Action locale*: diminution de volume d'une tumeur comprimant la trachée ou les bronches (hypertrophie du thymus, adénopathie trachéo-bronchique).

2° *Action à distance* s'exerçant soit par suite de modifications sanguines (irradiations de la rate, du foie) ou par des modifications de l'équilibre endocrinien (irradiations à dose excitante de l'hypophyse ou des surrénales).

3° Et c'est peut-être le mécanisme le plus important: *désensibilisation non spécifique par des chocs répétés*. Azoulay a publié l'histoire d'un malade radio-sensible chez lequel après chaque séance d'irradiation on pouvait mettre en évidence tous les critères d'un choc vasculo-sanguin : hypotension arté-

rielle, leucopénie, et, de plus, des modifications du R. O. C.

On pourrait admettre pour expliquer de pareils faits qui ne sont pas exceptionnels, soit :

a) Une désintégration cellulaire sous l'influence des rayons, suivie du passage dans le sang de produits toxiques producteurs du choc ;

b) Une action directe des radiations sur le système nerveux végétatif ;

c) Ou enfin une action sur les glandes vasculaires sanguines, en particulier la thyroïde et la pituitaire.

Il est donc parfaitement admissible que chez un asthmatique, la série de légers chocs qu'il subit au cours d'un traitement radiothérapique réalise une véritable désensibilisation.

4° Enfin, dans le cas qui nous intéresse, les rayons X, par l'irradiation locale, agiraient *en rétablissent l'équilibre d'une sécrétion glandulaire viciée* (thyroïde, ovaire).

Ces préliminaires exposés, nous nous en tiendrons à la radiothérapie des glandes endocrines.

Thymus

On sait que nous n'admettons guère l'asthme thymique. D'ailleurs, dans l'irradiation d'un thymus hypertrophié ce que l'on recherche et obtient en effet, c'est la réduction de la tumeur, cause des troubles respiratoires. C'est dans cet esprit que Morgan et Dachter en 1914, puis de nombreux auteurs ont irradié avec succès le thymus de nourrissons dyspnéiques.

Thyroïde

Le premier cas, du moins en France, d'irradiation du corps thyroïde ayant guéri un asthmatique est celui rapporté dans la thèse de Mlle Mortier. Nous rappelons que la radiothérapie était dirigée contre une récurrence cancéreuse et que c'est par surcroît que la thyroïde fut irradiée. Il en résulta d'abord la guérison absolue de l'asthme, mais aussi un myxoedème complet que l'on dut combattre par l'opothérapie.

Depuis, Widal et ses élèves ont apporté les quatre observations de basedowiennes asthmatiques dont nous avons déjà longuement parlé.

Dans ces cas, la radiothérapie a été employée à dose inhibitrice. Cependant, il faut rappeler que chez ces quatre malades, l'évolution du traitement s'est produite d'une façon parallèle : exagération des phénomènes d'asthme au début; grande diminution des crises, généralement après la sixième séance; diminution parallèle des symptômes asthmatiques et des signes basedowiens vers la fin du traitement; disparition des crises d'asthme puis amélioration progressive et continue des symptômes basedowiens pendant les mois suivants. Guérison depuis plus d'un an.

A ces quatre cas, s'ajoute un cas similaire de Hajos (cas n° 28) et ceux de Pritzel qui, il est vrai, associa aux irradiations sur la thyroïde des irradiations sur les surrénales et les parties supérieures des poumons.

Quant à la technique, elle a été bien réglée par Raulot-Lapointe.

Les indications les plus nettes de la radiothérapie du corps thyroïde dans l'asthme paraissent donc être la coexistence, avec l'asthme, de signes de Basedow, ou du moins d'hyperthyroïdie. L'irradiation est faite alors à dose inhibitrice. En ce qui concerne l'asthme évoluant sur un fond d'hypothyroïdie il conviendrait peut-être de faire quelques séances d'irradiations à dose faible stimulatrice. Le cas de Mlle Mortier où rien n'avait décelé un trouble hyperthyroïdien serait un argument dans ce sens. Mais il faudrait alors éviter un gros écueil qui est le myxœdème. La dose devrait donc être soigneusement mesurée et adaptée à chaque cas particulier.

Ovaire

Peu de faits indiquent les résultats que l'on pourrait obtenir par irradiation des ovaires chez une femme présentant un asthme ovarien vrai.

Cependant, Hajos, dans un cas, a obtenu une cessation des crises d'asthme coïncidant avec l'apparition des règles. En revanche, il a vu l'irradiation des ovaires pratiquée pour une hémorragie utérine provoquer simultanément la disparition des menstrues et l'apparition des crises d'asthme. De même, dans un cas de métrorragies, où la ménopause avait été obtenue par le radium, Ross a vu s'installer, avec l'aménorrhée, un asthme à paroxysmes subintrants, qui, après un an, fut guéri en quelques jours par l'opothérapie ovarienne.

Il conviendra donc de poser avec prudence les indications d'un traitement ovarien puisque la radio-

thérapie a pu, avec une égale facilité, guérir l'asthme ou le faire apparaître. Il faudra donc avoir posé, avec la plus grande probabilité, le diagnostic d'asthme par dysovarie et ensuite surveiller attentivement la marche du traitement.

Hypophyse

L'exemple d'Ascoli et de Fagiuoli n'a pas eu, que nous sachions, de nombreux imitateurs.

Ces auteurs ont été guidés par l'hypothèse que l'application de faibles doses de rayons X sur les endocrines pourrait exercer des effets stimulants sur les fonctions de ces glandes. Ils ont irradié l'hypophyse chez les asthmatiques. Après 3 à 5 séances, les accès d'asthme, déjà très influencés par la première irradiation, disparurent ou s'atténuèrent beaucoup.

Il est souhaitable que cet essai soit repris avec un plus grand nombre de cas, suivis pendant longtemps.

Surrénales

Nous ignorons les résultats que donneraient des irradiations localisées aux surrénales chez les asthmatiques. En effet, Pritzel a irradié, outre les surrénales, la thyroïde et les sommets pulmonaires.

Rate

L'irradiation de la rate a été faite assez fréquemment depuis que Drey et Lossen en irradiant la rate chez un asthmatique pour une leucémie lymphatique chronique eussent vu les crises disparaître sous l'effet des radiations.

Grœdel, Müller, Pohlmann, Gerber apportent tous des statistiques encourageantes.

Jamais aucune aggravation de l'asthme ne fut constatée. L'amélioration, plus ou moins notable, fut presque constante. A part une péricapnité sans conséquence, aucun effet fâcheux ne fut observé. L'amélioration s'est montrée, d'ordinaire, proportionnelle à l'intensité des troubles généraux déterminés par les rayons X. Les plus beaux résultats furent notés chez les malades qui présentèrent de l'abattement et des nausées durant plusieurs jours.

Pohlmann pense soit à la production d'hormones modérant l'excitation du vague, soit plutôt à une modification de l'aptitude à l'anaphylaxie.

On voit donc par cette revue rapide que, thyroïde et rate mises à part, le traitement de l'asthme par la radiothérapie des glandes vasculaires est encore une méthode d'exception.

Cela tient, pensons-nous à l'incertitude où l'on est, tant de la dose à administrer à chaque malade que du mécanisme d'action des rayons X. Le jour où l'on saura bien comment agissent les radiations et quelle dose il faut employer pour obtenir un effet déterminé, nous ne doutons pas que la radiothérapie ne devienne une arme efficace contre l'asthme.

Rayons ultra-violet

Les rayons U.-V. sont les derniers venus dans l'armement antiasthmique. Ils ont donné de bons résultats et même des « résurrections ». Nous les ci-

tons ici, car il semble que leur action sur le métabolisme général se fasse par l'intermédiaire des endocrines.

C'est en 1923 que Novak et Hollender ont fait connaître l'amélioration, constante, du coryza spasmodique et, fréquente, de l'asthme qu'ils obtenaient en soumettant leurs malades à l'association calcium-thyroïde-R.-U.-V.

En France, Tixier et Mathieu n'ont conservé de la méthode que l'exposition aux rayons ultra-violets : 7 améliorations sur 10 cas d'asthme infantile, tel fut leur bilan.

Dorlencourt, Fraenkel, Binet, Schreiber, Saidman ont également obtenu des pourcentages impressionnants de guérison.

Plus récemment, Duhem, tout en reconnaissant la valeur de l'actinothérapie dans le traitement de l'asthme, avoue avoir eu deux cas non seulement stationnaire, mais encore *nettement aggravés* par les rayons U.-V.

Avec le Docteur Contamin, nous avons eu également un échec très net caractérisé par une réaction brutale chaque fois que l'on essayait de dépasser une durée très faible d'irradiation (3 m 1/2 avec une lampe de 3.000 bougies à 60 cm du plan du lit).

D'ailleurs, il semble que les indications de l'actinothérapie artificielle doivent se limiter à l'asthme infantile.

On avait primitivement interprété l'action des R. U.-V. dans l'asthme par l'influence qu'ils ont sur le métabolisme calcique (rachitisme). Les recherches

américaines montrant l'hypocalcémie dans l'asthme et le coryza spasmodique, et ces affections améliorées par les R. U.-V. associés à l'administration de lactate de calcium et d'extrait thyroïdien, avaient été les premières bases de ces hypothèses. On admettait ainsi que l'hypocalcémie était provoquée par un désordre endocrinien, parathyroïdien ou même thyroïdien.

Mais les recherches françaises ont montré que, dans plus de 90 % des cas, le taux de calcium est normal chez les asthmatiques (Debré et Broca, Dorlencourt et Mlle Spanien).

Aussi, admettrait-on plus volontiers que l'amélioration résulte d'une action sur le sympathique et rétablissant l'équilibre neuro-végétatif normal.

On voit donc que le mode d'action des R. U.-V. est encore tout hypothétique. Nous pensons cependant que l'heureux effet qu'ils ont sur le sympathique se fait sentir aussi sur les glandes endocrines et tend à stimuler leurs sécrétions, modifiant ainsi le milieu humoral et le terrain asthmatique.

En tout cas, il est difficile de préjuger de l'avenir réservé à une méthode thérapeutique aussi récente que l'actinothérapie.

Traitement nasal de l'asthme endocrinien

A l'inverse de la précédente, cette méthode de traitement de l'asthme a droit à notre respect par son ancienneté. C'est en 1871 que Voltolini montra l'avantage que l'on pouvait retirer dans l'asthme de cautérisations nasales.

Après lui de très nombreux auteurs, Fraenkel, Hack, J. Mackensie, Moure, Ruault, Joal ont montré que l'asthme d'une part, certains troubles endocriniens de l'autre, pouvaient être guéris par un TRAITEMENT NASAL (ablation de polypes, résection d'un cornet moyen hypertrophié, traitement d'une déviation de la cloison), mais surtout par des *cautérisations nasales sur le cornet inférieur*.

En ce qui concerne l'*asthme*, ce sont des faits classiques et admis de tous: la modification du tonus neuro-végétatif produite au niveau du nez par la petite brûlure du galvano-cautère, peut, très fréquemment, amener la sédation de l'asthme et parfois même des rémissions durables. Les observations récentes de Halphen, confirmant celles de Bonnier en sont la garantie.

Pour les troubles endocriniens, les preuves en sont, sinon aussi convaincantes, du moins plus rares. Cependant il est peu d'otorhinolaryngologistes, ayant une certaine expérience, qui n'aient provoqué la venue des règles ou guéri une aménorrhée par la cautérisation du cornet inférieur.

Joal, dès 1889, insistait sur ce fait que *certaines troubles de la ménopause* : migraines, vertiges, cauchemars, éruptions de la face, et enfin asthme, pouvaient être guéris par un traitement nasal. Pour lui, dans ces cas, les poussées nasales sont secondaires; elles se produisent par l'intervention du facteur génital dont nous avons appris à connaître l'influence sur le nez.

Aujourd'hui la plupart de ces phénomènes méno-

pausiques sont attribués à une hyperthyroïdie réactionnelle. Aussi bien a-t-on vu le traitement nasal guérir des *maladies de Basedow*.

Hack, Fraenkel, Hopman ont vu l'ablation de polypes, des cautérisations amener la régression du goitre, le ralentissement du pouls et l'amélioration de l'état général. De son côté, Bonnier en a relaté une dizaine de cas.

De tels faits sont explicables aujourd'hui par une modification locale du tonus sympathique du nez, modification qui retentit sur le tonus neuro-végétatif général et agit secondairement sur l'appareil thyroïdien innervé par le vague et le sympathique. Ce nous est un exemple de plus des rapports étroits, de l'intrication, entre les fonctions endocriniennes et l'activité du système neuro-végétatif.

Sans vouloir attribuer à ces remarques une importance exagérée, dans l'ignorance où nous sommes de la place qu'on leur fera demain, il est permis d'insister, en manière de conclusion sur l'avantage qu'il y a à faire examiner soigneusement la gorge et le nez de tout asthmatique, même — et nous dirions volontiers surtout — quand l'examen clinique aura montré l'existence d'un trouble endocrinien. Il se dégage, en effet, de tous les travaux que nous avons cités (et particulièrement du rapport d'Halphen) LA CONVICTION QUE C'EST AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE NASALE QUE LE SYSTÈME NERVEUX DE LA VIE VÉGÉTATIVE EST LE PLUS A NOTRE PORTÉE : une cautérisation, un attouchement au liquide de Bonain et nous avons à coup sûr modifié tout l'équilibre sympathique du sujet. Dans quel

sens, nous ne pouvons le déterminer *a priori*, mais cliniquement, le pourcentage d'amélioration est le plus considérable.

IV. — Les cures thermales

Le mode d'action des cures thermales dans les états morbides où elles sont indiquées, et spécialement dans l'asthme, a été éclairé d'un jour nouveau par les connaissances acquises depuis quelques années.

Tout d'abord on a constaté que les eaux thermales jouaient un rôle dans la désensibilisation, qu'elles avaient un rôle antianaphylactique net quoique variable selon les sources. Nous mentionnerons seulement les résultats de MM. Arloing et Vauthey qui ont employé dans leurs expériences l'eau de Vichy et ont montré l'atténuation du choc anaphylactique après injection quotidienne d'eau minérale pendant la période dite de sensibilisation. Des résultats analogues ont été obtenus avec l'eau de Royat (Sources Saint-Mart et Sainte-Eugénie), l'eau de Vichy (Source Chomel), avec l'eau de la Bourboule (Source Choussy-Perrière), avec l'eau de Luchon (Source du Pré I).

On a cherché à expliquer cette action désanaphylactisante par un renforcement de l'équilibre colloïdal peut-être dû à des modifications de la viscosité sanguine. En dernière analyse, il semble qu'il faille plutôt attribuer ces résultats à l'intervention de la radio-activité des eaux : on a remarqué, en effet, que l'action anti-choc d'une eau thermale est généralement proportionnelle à sa radio-activité (Lesage).

Quoi qu'il en soit, les faits subsistent et certaines eaux thermales possèdent une indéniable vertu anti-anaphylactique.

En second lieu, des faits cliniques nombreux et observés depuis longtemps ont incité à éclaircir l'action des eaux thermales sur les glandes endocrines. Léopold-Lévi en 1920 a intitulé une communication à la Société de Médecine : « Cures thermales et glandes endocrines ». Rochette, en 1920, et Delacloche, en 1922, ont soutenu leur thèse l'un sur « Cures thermales et glandes endocrines », l'autre sur « L'action des bains carbo-gazeux sur les troubles endocriniens ».

Les faits sont multiples, avons-nous dit, mais ils se restreignent pratiquement à deux glandes, les plus importantes il est vrai, la thyroïde, l'ovaire, accessoirement la surrénale et la glande interstitielle mâle.

Faut-il rappeler l'action des cures thermales sur la menstruation: règles avancées et plus abondantes, disparition des troubles qui les accompagnent... et l'action sur le corps thyroïde: phénomènes d'excitation ou, au contraire, de sédation dans le goitre exophtalmique. Heitz et Stévenin ont vu dans un cas de goitre exophtalmique, soumis à la balnéation carbo-gazeuse, l'amélioration clinique marcher de pair avec la réduction du M. B. qui revint presque à la normale.

Tous ces faits permettent de penser que les cures thermales peuvent influencer de façon durable sur le fonctionnement thyroïdien et ovarien, et, sans doute, surrénal (Dupont, *loc. cit.*), peut-être testiculaire.

Etant donné l'importance du facteur endocrinien chez les asthmatiques il est très probable que l'effet

favorable des cures thermales peut s'expliquer partiellement par le rétablissement d'un équilibre endocrinien normal.

Il y a d'ailleurs lieu de remarquer avec MM. Piéry et Milhaud que « l'importance des faits énoncés... est grande si l'on songe que les troubles endocriniens et l'anaphylaxie ou mieux la colloïdoclasie sont invoqués, actuellement, comme étant à la base de la *diathèse arthritique* ».

Les cures thermales agiraient donc dans l'asthme en améliorant la diathèse colloïdoclasique et le trouble endocrinien, et peut-être seulement ce dernier si l'on veut bien admettre que la diathèse colloïdoclasique soit due aux modifications humorales résultant du dysfonctionnement des glandes vasculaires.

Il a paru intéressant d'élucider le mode d'action des eaux thermales sur les endocrines. Piéry et Rochette sont arrivés à concevoir divers mécanismes qui d'ailleurs ne sont pas exclusifs les uns des autres.

Les eaux peuvent intervenir :

1° Par excitation sécrétoire. C'est sans doute le cas pour les eaux de Vichy qui exaltent toutes les sécrétions;

2° Par action directe sur les nerfs dont les glandes sont tributaires (grand sympathique, pneumogastrique);

3° Par une action directe sur les lésions des glandes (parfois dues à la tuberculose inflammatoire de Poncet et Leriche).

De fait, il semble que la cause première de ces actions diverses se trouve dans la *radio-activité des eaux*. Depuis l'expérience classique de Curie, Claude et Balthazard, on sait que l'émanation a une affinité remarquable pour la surrénale: des morceaux de tissus prélevés sur des animaux tués par l'inhalation de fortes doses d'émanation étaient devenus radiocatifs et impressionnaient des plaques photographiques. Comme la surrénale fut seule examinée parmi les glandes à sécrétion interne « on est en droit de se demander si les autres glandes endocrines ne jouissent pas de la même propriété ».

Les eaux agiraient ainsi par une sorte d'*action énergétique* (J. Delacloche) s'exerçant directement au sein des éléments du tissu glandulaire.

Ces faits et ces hypothèses concordent donc pour justifier l'usage des cures thermales dans l'asthme endocrinien. Mais avec Léopold-Lévi il convient d'insister maintenant sur la nécessité de régler exactement la *posologie* des cures thermales. Ce que nous savons de l'instabilité thyroïdienne ou ovarienne, qu'un rien suffit à modifier, doit inciter à être très prudent, de peur de voir apparaître sous l'influence des eaux thermales une réaction des plus nuisibles (*cas de basedowisme post-thermal* cités par Léopold-Lévi).

V. — Traitement étiologique

Si nous voulions être logique et complet il nous faudrait reprendre toute l'étiologie de l'asthme et préciser le traitement adapté à chaque cas. Pratiquement,

nous nous en tiendrons à l'étiologie syphilitique de l'asthme et à l'influence heureuse du traitement spécifique chez les asthmatiques syphilitiques. Si nous insistons sur ce facteur à l'exclusion de tout autre, c'est d'abord parce que l'on connaît la prédilection de la syphilis pour le système endocrinien (corps thyroïde, surrénale, pancréas) et ensuite parce que MM. Cordier et Claude, M. Bonnamour ont récemment rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon (séance du 2-3-1926) 5 observations d'asthmatiques améliorés par la thérapeutique antisiphilitique.

Dans les cas de MM. Cordier et Claude, spécialement étudiés au point de vue d'un déficit endocrinien, deux fois on peut mettre en évidence des troubles thyroïdiens. Chaque fois l'amélioration clinique obtenue par le traitement coïncida avec le retour à la normale du M. B.

Ces faits sont intéressants parce qu'ils montrent que, dans certains cas d'asthme où une enquête minutieuse n'a révélé aucun facteur étiologique et où l'examen clinique montre un déficit endocrinien quelconque, on est autorisé à essayer un traitement antisiphilitique.

Quel agent thérapeutique employer?

Hernu dans sa thèse « Asthme et syphilis » remarque que les traitements spécifiques les plus divers et parfois les plus anodins avaient produit des améliorations remarquables chez les malades dont il donne les observations. Et il s'en étonne, étant donné les résistances thérapeutiques si fréquemment rencontrées dans le traitement des syphilis anciennes.

Moins heureux que les auteurs cités par Hernu, MM. Cordier et Claude ont éprouvé un échec complet, dans un cas, par le traitement mercuriel, mais, dans la suite, le traitement par le novarsénobenzol donna les meilleurs résultats.

Il semble donc que, si l'on pose l'indication d'un traitement spécifique, il y ait avantage à employer un médicament actif : novarséno ou cyanure de mercure, de préférence au traitement mercuriel ou au sirop de Gibert.

*
* *

Après cette longue étude analytique, il conviendrait de préciser maintenant quelle méthode thérapeutique il y a lieu d'appliquer dans un cas donné.

Nous rappelons qu'il peut être dangereux d'instituer un traitement quelconque chez un asthmatique endocrinien avant d'avoir établi avec le plus de précision possible son bilan fonctionnel : hypo- ou hyperendocrinie, instabilité endocrinienne, valeur du métabolisme basal.

Les types cliniques les plus fréquents nous paraissent être :

1° *L'asthmatique hypothyroïdien léger, ou instable à prédominance de signes d'hypothyroïdie.* C'est l'éventualité de beaucoup la plus fréquente.

2° *L'asthmatique dysovariennne et spécialement l'asthmatique de la ménopause.* Eventualité assez fréquente pour nous, très fréquente pour Maranon.

3° *L'asthmatique basedowien*. Il y a lieu de ne pas confondre l'asthme apparaissant chez une basedowienne, dont les observations de Widal et de ses élèves nous donnent le type, avec l'asthme évoluant sur un fond de basedowisme réactionnel à l'insuffisance ovarienne de la ménopause. Le traitement n'est pas le même dans ces deux cas.

Hormis ces trois types, on pourra rencontrer plus exceptionnellement l'asthme associé à une insuffisance parathyroïdienne ou thyro-testiculaire.

1° Dans l'asthme par hypothyroïdie bénigne, la médication primordiale est *l'opothérapie*. Nous avons indiqué comment elle devait être prescrite.

A l'opothérapie pourra être associée l'iode, et peut-être l'actinothérapie.

La cure thermale trouve aussi une de ses meilleures indications.

2° Dans l'asthme par dysovarie, *l'opothérapie* est toujours de mise. Mais, dans certains cas, l'amélioration qu'elle aura provoquée deviendra peu à peu moins sensible. Il faut alors chercher, avec le dessein de la trouver, une épine irritative qui conditionne asthme et dysovarie. On sera ainsi amené par exemple à faire enlever un appendice qui, chez un sujet normal, n'eut entraîné que peu de troubles (F. Claude et Saleur). Accessoirement, toute la thérapeutique de gynécologie médicale (bains de siège, irrigations), sur laquelle insiste Dalché, devra être utilisée.

Chez la femme à la ménopause, et surtout après ces ménopauses artificielles brutales que réalisent le bis-

tour, le radium, les rayons X, il conviendra encore d'administrer de l'extrait ovarien. *Mais l'asthme de la ménopause physiologique demande à être traité avec infiniment de tact*, car on se trouve en présence d'un organisme profondément troublé par la déchéance de son organe essentiel et dont les réactions nerveuses, vaso-motrices, psychiques mêmes sont excessives, aussi faut-il veiller à ne pas aggraver un état particulièrement instable par une thérapeutique intempestive ou trop active.

En outre, toutes les médications sédatives habituellement employées (passiflorine...) pourront être prescrites pour calmer l'éréthisme nerveux.

3° La même prudence est indiquée dans le traitement de l'asthme chez les hyperthyroïdiens. Si les signes basedowiens sont frustes, peu accentués, une tentative opothérapique pourra être faite : mais strictement aux doses régulatrices : 1/2, 1 milligramme. Il sera préférable de faire appel à la radiothérapie dont on recherchera l'effet inhibiteur. Il faut se rappeler que les premiers jours du traitement sont marqués par une aggravation des signes asthmatiques et basedowiens et ne pas s'inquiéter de cette réaction qui ne dure guère, le plus souvent.

S'abstenir de tout médicament à base d'iode, mais, en revanche, la belladone peut exercer une influence salutaire sur le vague et le corps thyroïde.

Les cures thermales (Royat), dont l'action sédative sur le système nerveux et les endocrines est certaine, pourront être un adjuvant utile.

Il va sans dire que ces quelques lignes ne peuvent constituer que le schéma thérapeutique qu'il convient de suivre dans les cas les plus communs. Mais, en matière d'endocrinologie il est un principe que révèle la lecture de l'œuvre de Léopold-Lévi, principe essentiel, faute de quoi les résultats sont aléatoires : c'est que chaque malade doit avoir *son* traitement, basé sur l'appréciation aussi exacte que possible du fonctionnement de la glande incriminée. L'opothérapie n'est pas une médication *omnibus* que l'on puisse appliquer indistinctement dans tous les cas. La posologie en change avec chaque malade, de même que celle de l'iode ou celle des cures thermales.

En outre, de tels malades doivent être *suivis* de très près, *revus* fréquemment, *examinés*, *interrogés* sur les signes nouveaux qu'ils peuvent présenter, car, surtout pour la thyroïdothérapie, une erreur de doses ou une négligence peuvent avoir des conséquences funestes (nous n'en voulons pour preuve que l'observation de K. Eimer, *loc. cit.*).

Mais, en revanche, les résultats obtenus peuvent être si complets, si remarquables et enfin si durables qu'il semble difficile, lorsqu'une fois on a pénétré dans le domaine attachant de l'endocrinologie, de le quitter pour revenir à une pathologie, certes, plus simple, mais moins riche d'intérêt.

QUATRIÈME PARTIE

Observations

Nous avons réuni 20 observations de signification inégale.

Nous avons tenu à reproduire complètement l'observation princeps de MM. Widal, Abrami et de Gennes dont la publication a donné un renouveau d'actualité à la question des glandes endocrines dans l'asthme. Nous avons résumé l'importante observation qui est à la base de la thèse de Mlle Mortier. Enfin, nous avons reproduit une très intéressante observation de Duvernay, qui suggère de nombreuses réflexions.

Les observations IV à XV ont été recueillies par notre maître, M. V. Cordier, qui nous a aimablement autorisé à les publier. Nous sommes heureux de lui renouveler ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Parmi ces observations, les unes (VII, XI,

XII, XIV) présentent des résultats éloignés, portant sur plusieurs années. Les autres, concernant des malades vus plus récemment, n'en sont pas moins intéressantes par les résultats remarquables obtenus. Toutes ces observations, d'ailleurs schématisées, appelleraient de longs commentaires qui n'ont pu trouver place ici. Mais il est pourtant facile de constater qu'elles sont la confirmation précise des données que nous avons exposées au cours des chapitres précédents.

Toutes les recherches du M. B. ont été effectuées par le même collaborateur, le Docteur Ceccaldi, qui a bien voulu nous remettre la note suivante concernant la technique qu'il a employée.

« Pour la détermination du métabolisme basal nous avons utilisé la méthode actuellement préconisée, c'est-à-dire la méthode des échanges respiratoires.

Le métabolisme basal étant la quantité de chaleur, exprimée en grandes calories, produite par heure et par mètre carré de surface corporelle, le sujet étant au repos complet, à jeûn depuis la veille et à une température ambiante de 16 à 18°, nous avons réalisé d'une façon aussi parfaite que possible les conditions de la définition. Pour cela, nous avons pratiqué les mesures le matin après le jeûne de la nuit, après avoir exigé de nos sujets une heure de repos, et après vérification de la température de la pièce.

« Toutes les mesures ont été pratiquées avec l'appareil de Laulanié et le spiromètre de Verdin. Un thermomètre placé dans le flacon mélangeur nous donnait la température de l'air expiré et la lecture de la

pression atmosphérique se faisait sur un baromètre disposé dans la pièce même.

« La précision de nos appareils a été maintes fois vérifiée et les mesures ayant été pratiquées par le même observateur, les résultats obtenus sont bien comparables entre eux. »

OBSERVATION I

(MM. WIDAL, ABRAMI et DE GENNES; in *P. M.*, 1922, p. 385)

Il s'agit d'une femme de 40 ans, qui entre à l'hôpital le 4 mai 1921 pour des accidents dyspnéiques.

On relève dans ses antécédents les maladies suivantes : le croup à l'âge de 8 ans; la scarlatine à l'âge de 24 ans; une néphrite aiguë à l'âge de 35 ans. Cette néphrite, qui se serait caractérisée par de l'albuminurie, de l'hématurie, des épistaxis, des œdèmes fugaces de la face et des malléoles, ne semble pas avoir laissé grandes traces dans l'organisme : on ne retrouve actuellement ni albuminurie, ni cylindrurie; il n'y a pas d'œdèmes, l'urée du sérum est de 0 gr. 40; seule une augmentation de la constante uréo-sécrétoire (0,13) marque une légère déficience des fonctions rénales.

Le début des accidents dyspnéiques remonte à l'âge de 14 ans, au moment où apparaissent les premières règles. La malade, qui vivait à la campagne, est réveillée brusquement un matin, sans prodromes aucuns, par une dyspnée intense. Elle s'assied sur son lit, angoissée et cyanosée; elle met toutes ses forces à respirer, pouvant, dit-elle, remplir facilement sa poitrine, mais ne pouvant pas la vider.

Cette crise se prolonge pendant deux heures, au bout desquelles survient une phase catarrhale caractérisée par une toux quinteuse, ramenant une expectoration abondante, comparable à du blanc d'œuf battu.

La malade reste ensuite sans aucun trouble pendant deux ans.

A 16 ans, nouvelle crise, mais celle-ci précédée de pro-

dromes. La veille, l'entourage de la malade est frappé de la bouffissure de la face. En même temps, elle présente un léger état nauséux, de la dyspnée. Le lendemain matin, sans cause occasionnelle apparente, éclate une grande crise dyspnéique identique à la première et prolongée pendant deux heures. Après une accalmie, la dyspnée paroxystique reprend en plusieurs crises, qui constituent une véritable attaque d'asthme durant quarante-huit heures. Dans les jours qui suivent, aucun trouble dyspnéique ne subsiste ; l'intégrité des fonctions respiratoires est parfaite.

Trois ans se passent ; la malade quitte la campagne ; elle entre en place à Paris et n'accuse aucun phénomène nouveau.

A 19 ans, elle revient à la campagne. Peu après son arrivée, une troisième attaque se produit, plus violente que les précédentes et prolongée pendant sept jours, par accès subintrants.

A partir de cette date, la malade ne cesse de présenter en permanence une dyspnée paroxystique, survenant chaque matin au réveil, indépendamment de toute cause occasionnelle et se prolongeant pendant une heure. Dans la journée, elle présente en outre des crises dyspnéiques fréquentes à propos de tout effort.

A 21 ans survient, sans cause apparente, une nouvelle attaque d'asthme plus forte et plus longue que les précédentes. Les crises dyspnéiques matutinales persistent et la malade emploie pour les soulager des fumigations de poudre de datura.

A 22 ans, elle fait une poussée de rhumatisme articulaire ; or, pendant les quinze jours que dure cette maladie, toute dyspnée cesse pour reparaître aussitôt après.

A 24 ans, la malade devient enceinte et le premier signe de sa grossesse est constitué par la disparition immédiate et complète de tous les accidents dyspnéiques. Cette accalmie persiste entière pendant toute la durée de la grossesse et au delà d'un accouchement normal accompli sans incidents, jusqu'au moment précis du retour de couches. C'est en effet deux jours avant le retour des règles que les accidents dyspnéiques reparaissent, avec la même intensité et les mêmes caractères que précédemment.

Pendant deux ans, cet état persiste, inchangé, caractérisé par une crise dyspnéique chaque matin, quelques accès fugaces l'après-midi, et de grandes crises d'asthme survenant sans cause apparente.

De plus, à partir de l'âge de 30 ans, la dyspnée semble soumise à des causes occasionnelles dont la malade n'avait jamais jusque-là remarqué l'influence. Elle ne peut supporter l'odeur des fleurs, surtout des roses, ni des parfums. Elle est sensible également à l'odeur de la friture qui déchaîne une dyspnée immédiate. Enfin les climats, les saisons, ne sont pas sans influence : dès que la malade arrive à la campagne dans certaines régions, une grande crise éclate qui dure huit jours. Elle ne peut supporter la Bretagne, ni Arcaçon, mais se trouve bien à Houlgate.

Jusqu'à l'âge de 37 ans, cette dyspnée persiste, coupée par de grandes crises d'asthme survenant trois fois par an.

A l'âge de 37 ans, les règles de la malade cessent brusquement. Or, à partir de cette date précise, les grandes crises d'asthme disparaissent complètement, il persiste seulement une dyspnée matutinale exagérée par les causes occasionnelles précitées.

De plus, dès le jour de la cessation des règles, de nouveaux troubles apparaissent, qui sont des troubles d'hypothyroïdie. La malade devient lasse, somnolente, apathique, ne s'intéresse plus à rien, fuit le monde. Elle accuse en outre de la frilosité, une constipation croissante. Son visage s'élargit, sa peau devient sèche, écailleuse. Les poils tombent d'abord aux sourcils, puis aux aisselles et au pubis. La sécrétion sudorale se tarit entièrement, les extrémités se refroidissent et se cyanosent.

Lorsque la malade entre dans notre service le 4 mai 1921, on est d'emblée frappé par le facies élargi et apathique, la peau sèche et écailleuse, les sourcils rares, la dépilation complète des aisselles et presque complète du pubis.

La peau des cuisses est épaisse et sèche, les extrémités froides, les avant-bras sont recouverts d'un réseau de livedo.

L'ensemble rappelle l'aspect du myxœdème fruste.

Le corps thyroïde est perceptible, mais petit et non douloureux.

A l'examen du thorax, la sonorité est conservée, sauf aux deux sommets qui sont légèrement submats. La respiration est faible, lointaine, elle est couverte par des sibilances intenses et diffuses. La radioscopie montre les deux sommets pénombrés. Les crachats contiennent 40 % d'éosinophiles; pas de bacilles de Koch.

Foie et rate normaux. Réflexes normaux; pas de signes d'Argyll-Robertson; pas de stigmates de syphilis; réaction de Wasserman négative.

Une série d'épreuves expérimentales ont été instituées en vue d'élucider l'origine des crises asthmatiques présentées par cette malade et les relations qui les unissaient aux phénomènes d'hypothyroïdie.

En premier lieu, nous avons cherché à reproduire les crises d'asthme, en soumettant notre malade à l'inhalation des roses. Cette inhalation détermine régulièrement, au bout de cinquante secondes à deux minutes, une crise dyspnéique intense, accompagnée de quintes de toux, d'expirations brèves et saccadées, suivies de reprises respiratoires. La crise dyspnéique persiste quelques minutes et laisse la malade fatiguée.

Nous avons alors recherché si cet accès dyspnéique provoqué était précédé ou accompagné d'une crise hémoclasique.

Dans une première épreuve, où les investigations étaient faites de cinq en cinq minutes, on ne trouve pas de crise vasculo-sanguine.

Dans une seconde épreuve, on constate, en numérant les leucocytes de minute en minute, un choc très net; deux minutes après l'inhalation, les leucocytes tombent de 8.500 à 5.000.

Cette crise leucopénique prémonitoire, recherchée depuis à plusieurs reprises, s'est toujours montrée présente.

D'autre part, il était intéressant de rechercher si la crise d'asthme ainsi provoquée laissait à sa suite cet état d'immunité temporaire qui succède aux manifestations de choc. L'expérience, effectuée chez notre malade, fournit un résultat des plus nets. Une seconde inhalation de roses, faite un quart d'heure après la première, ne détermine qu'un faible accès de dyspnée; une troisième inhalation, faite quinze minutes plus tard, resta sans effet.

Enfin, nous avons recherché l'influence que pouvait avoir sur les crises d'asthme expérimentalement provoquées, deux substances médicamenteuses, dont l'action préventive sur les phénomènes de choc est bien connue : l'atropine et l'adrénaline.

L'ingestion de 4 granules de 1/4 de milligr. d'atropine de demi-heure en demi-heure empêche complètement la crise d'asthme. La malade éprouve une sensation de bien-être et voit cesser la dyspnée permanente. L'inhalation de roses effectuée un quart d'heure après la dernière absorption ne détermine aucune crise dyspnéique.

Les résultats sont les mêmes après l'injection sous-cutanée de 1 milligr. d'atropine : un quart d'heure plus tard, l'inhalation de roses ne détermine aucune dyspnée, bien qu'elle soit suivie régulièrement d'un choc hémoclasique.

Par contre, une injection sous-cutanée d'un milligr. d'adrénaline n'empêche ni le choc, ni la crise dyspnéique.

Pour juger des relations qui pouvaient exister entre les crises asthmatiques et les phénomènes d'hypothyroïdie, nous avons eu recours à l'opothérapie. Le 16 juin, la malade est soumise au traitement thyroïdien à la dose de 20 centigr. d'extrait. Au bout de dix jours, elle continue d'avoir chaque matin une crise dyspnéique. Elle reste sensible, d'autre part, à l'inhalation des roses.

Le 28 juin, on commence à donner 30 centigr. d'extrait desséché ; on constate dans les jours suivants une amélioration notable des signes hypothyroïdiens ; le pouls bat à 100, les sueurs reparaissent ; la malade est plus active et se lève.

L'inhalation d'un bouquet de roses reste sans effet, mais la malade continue d'avoir chaque matin une crise dyspnéique, plus légère cependant et moins durable que les précédentes.

Le 5 juillet, la malade est déjà très améliorée, l'œdème facial, la sensation de froid diminuent ; les sourcils repoussent. Les crises dyspnéiques du matin ont presque entièrement disparu. L'inhalation répétée des roses ne détermine plus aucune réaction, ni aucun choc hémoclasique.

La malade sort le 8 juillet.

Elle continue tout d'abord le traitement thyroïdien pen-

dant les premiers quinze jours. L'amélioration est considérable ; l'activité est revenue, la dépression psychique a disparu, les poils repoussent, les œdèmes disparaissent, les sueurs sont abondantes. Les accès asthmatiformes disparaissent complètement ; il persiste seulement chaque matin un peu d'oppression au réveil.

La malade, qui revient plusieurs fois nous voir durant cette période, respire à diverses reprises l'odeur des roses sans aucun accident. On ne note même aucune crise hémoclasique.

Le 23 juillet, le traitement est alors interrompu pendant trois semaines, jusqu'au 13 août. Durant cette période, la fatigue et l'essoufflement reparaissent ; à deux reprises, l'inhalation de roses provoque une crise hémoclasique suivie d'un léger accès de dyspnée.

Le 13 août, l'opothérapie est recommencée, à la dose de 0 gr. 20, jusqu'au 28 août. La malade se rend à la campagne le 16 ; elle y supporte sans difficulté les grandes chaleurs qui lui étaient jusque-là intolérables.

Cependant, dès qu'elle cesse le traitement, les troubles reviennent. Vers le début de septembre, la dyspnée matutinale reparait, bien qu'il n'y ait toujours pas de crise d'asthme. La malade se sent à nouveau fatiguée, oppressée, déprimée. Elle revient à Paris à la mi-septembre.

Le 17 septembre, quand nous l'examinons, nous constatons que les signes de myxoœdème ont presque disparu, mais il persiste une oppression matutinale régulière qui va croissant chaque jour.

La malade est laissée sans traitement à dessein.

L'abattement de jadis reparait peu à peu, chaque jour plus intense ; la peau se sèche de nouveau et desquame aux jambes et aux mains. La figure s'œdématie. En même temps, la respiration devient chaque jour plus difficile, l'appétit disparaît ; la malade se plaint de douleurs lombaires très violentes.

Le 27 septembre, la malade se couche très dyspnéique et se trouve bientôt réveillée par une dyspnée croissante contre laquelle les fumigations de *datura* restent sans effet. Bientôt éclate une grande crise d'asthme accompagnée d'orthopnée

et de cyanose. Pendant trois jours, les accès se répètent sans interruption. La malade reste dyspnéique, épuisée, fébrile ; elle accuse des palpitations.

Le 4 octobre, la malade rentre dans le service. Sa face est élargie à nouveau, ses lèvres sont un peu œdématisées ; elle est abattue, accuse une céphalée hémicranienne presque chaque matin.

Il persiste un peu d'oppression matutinale qui dure une heure environ, mais pas de crise d'asthme spontanée. La poitrine reste encombrée de râles bronchiques.

Le 18 octobre, la malade est soumise à l'inhalation de roses, elle présente un choc hémoclasique typique, suivi d'une oppression subite et de quinte de toux particulièrement intense se prolongeant deux à trois minutes. La même expérience est positive quelques jours plus tard.

Le 4 novembre, le traitement est repris à la dose de 30 centigrammes d'extrait thyroïdien par jour. L'amélioration est immédiate. Dès le lendemain, la malade a dormi sans se réveiller ; l'oppression a cessé. La crise matutinale n'a été qu'ébauchée. L'inhalation de roses n'est suivie d'aucune réaction humorale, ni clinique.

A partir du 20 novembre, la malade cesse de nouveau le traitement ; l'amélioration ne dure que pendant quatre jours. La dyspnée reprend, empêchant le sommeil. La crise matutinale reparaît plus violente. Les signes cutanés de myxœdème reparaissent.

Le 6 décembre, l'inhalation d'un bouquet de roses déclenche immédiatement une crise hémoclasique suivie d'une crise d'asthme.

Le 15 décembre, le traitement thyroïdien est repris et continué sans interruption à la dose de 20 centigrammes.

Nous revoyons la malade un mois plus tard ; elle n'a présenté, pendant cette période, aucune crise d'asthme. L'oppression matutinale a elle-même disparu.

OBSERVATION II

(Résumée, d'après la thèse de Mlle MORTIER, Paris, 1922)

Mme L. D..., 45 ans, a souffert de crises d'asthme pendant près de trente ans; les attaques dyspnéiques ont fait leur apparition à l'âge de 13 ans et se sont reproduites avec une fréquence et une violence extrêmes jusqu'à la 41^e année. A cet âge, une série d'applications de rayons X a été faite à la base du cou, à la suite d'un cancer du sein bilatérale ayant nécessité l'amputation des deux seins. Depuis ce moment, c'est-à-dire depuis cinq ans, aucune crise d'asthme n'est survenue. Les antécédents familiaux de la malade révèlent une sévère diathèse neuro-arthritique héréditaire.

L'asthme débute à 13 ans à la suite d'une émotion, et jusqu'à 21 ans évolue, greffé plus ou moins nettement sur des rhumes et des bronchites répétées. A 21 ans, les accès dyspnéiques s'aggravent et prennent les caractères de l'asthme vrai, typique, à prédominance nocturne.

La menstruation a sur les accès une influence néfaste et qui apparaît constante pendant toute la durée de l'affection. L'époque des règles provoque les crises et les aggrave. La malade a été réglée à 15 ans, peu de temps après les premiers accidents dyspnéiques; la menstruation restera irrégulière, pendant tout le temps qu'ils subsisteront, avec règles insuffisantes et tendances à l'aménorrhée. Il y aura toujours entre le début des menstrues et l'apparition des grands accès subintrants paroxystiques une relation remarquable qui frappe la malade et sur laquelle elle insiste. Plusieurs cures thermales sans amélioration.

En 1911, à l'occasion d'une grossesse, les crises d'asthme disparaissent brusquement, dès le début de l'état de gestation, et ne réapparaissent pas jusqu'à la fin. L'accouchement n'est l'occasion d'aucun trouble dyspnéique. Par contre, la puerpéralité détermine la réapparition des accès.

Des faits tout semblables se produisent lors d'une seconde grossesse en 1916. Pas plus que la première fois, la malade n'a de lait et elle ne peut nourrir.

En août 1916, apparaît une petite tumeur au sein droit, puis des ganglions axillaires bilatéraux, un noyau dans le sein

gauche et finalement, le 25 août 1917, on fait l'ablation complète des deux seins. Dans un but préventif, on commence en septembre un traitement radiothérapique (il existe d'ailleurs une adénite cervicale et sus-claviculaire); 8 à 9 séances sont faites. Le 27 novembre 1917, une crise d'asthme, la dernière, se déclare et dure une demi-heure.

D'autres séances ont encore lieu en décembre, sans jamais protéger la région thyroïdienne.

Fin décembre 1917, survient un œdème du membre supérieur droit qui s'étend à la face.

En mai 1918, la malade a des douleurs rhumatismales dans le bras et la jambe droite, elle a une augmentation de poids de 5 kg. 500.

L'œdème du bras droit réapparaît, faisant craindre une récurrence, mais il s'accompagne de signes manifestes de myxoœdème (peau épaisse et sèche, face élargie, paupières bouffies, chute des cheveux et des sourcils, frilosité, torpeur, apathie...) — L'opothérapie en quelques jours améliore tous ces signes et confirme le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne. — Dès qu'on cesse le traitement, les signes de myxoœdème réapparaissent.

En même temps que l'établissement du myxoœdème, la disparition de l'asthme et du traitement thyroïdien s'observe une modification très sensible de la menstruation. Les règles qui avaient toujours été irrégulières et insuffisantes augmentent dès lors de quantité, se régularisent et occasionnent même d'abondantes hémorragies. Ce régime de la menstruation existe encore maintenant.

Actuellement, la malade va très bien, sans aucun accident dyspnéique.

OBSERVATION III

(M. DUVERNAY, in *Lyon Médical*, N° 49, 1925)

Mme la baronne L., 25 ans, vient consulter en juin dernier pour du rhumatisme survenu depuis trois ans, et caractérisé par un début brusque; en une heure, il se fait une enflure de l'articulation interphalangienne des doigts, s'accompagnant

de petits nodules rouges qui survivent à la poussée. Cette poussée dure trois jours et cesse aussi subitement qu'elle est venue. Elle est fréquemment fébrile, mais pas toujours. Elle a lieu quelquefois, plus rarement, dans d'autres articulations ou dans les muscles du bras, du dos ou des épaules. Contre ce rhumatisme on a ôté les amygdales : la gorge très sensible avant, l'est moins depuis, mais il est à remarquer que si chaque poussée de pharyngite s'accompagnait de rhumatisme, le rhumatisme survenait aussi pour d'autres causes. A noter qu'un vaccin préparé avec la sécrétion pharyngée a donné dès la première injection une réaction excessivement violente, syncopale comme un véritable shock.

Entre temps, la malade a « des douleurs » mal déterminées dans certains muscles et sensibles au temps.

Quelle est la nature de ce rhumatisme ? L'histoire de la malade va nous l'apprendre :

Nourrie au sein jusqu'à quinze mois, elle va bien. Au sevrage, le lait de vache est mal supporté, il est vomi presque aussitôt, chaque fois qu'on essaie d'augmenter la dose. Il dégoûte d'ailleurs le bébé à qui on cesse d'en donner, ainsi que du fromage frais.

Un peu plus tard, crises d'asthme très fréquentes, s'accompagnant parfois de catarrhe nasal. Ces crises existent encore actuellement, mais changent d'aspect : ce sont des poussées d'œdème pulmonaire localisées à un sommet et s'accompagnant d'expectoration liquide séro-spumeuse abondante. Bien étudiées, soit à Christania (la malade est norvégienne), soit au Mont-Dore, ces crises ont été reconnues comme d'origine bovine : le voisinage d'une étable les détermine, le seul fait pour quelqu'un de son entourage d'être allé à l'étable déclanche la crise. Son mari, qui a de grandes propriétés, est obligé parfois d'aller voir ses bêtes : son retour était toujours marqué par une crise d'asthme.

On fit la cuti-réaction au poil de vache qui fut positive. La suppression totale de viande de bœuf et de vache, du lait et du fromage, a presque fait cesser totalement l'asthme, qui a pris l'aspect œdémateux ci-dessus décrit depuis qu'est survenu une autre manifestation anaphylactique : l'urticaire.

A vrai dire, cette manifestation existait faiblement depuis

l'enfance à l'égard des fraises et l'enfant, d'elle-même, avait trouvé un moyen de l'éviter : c'était de commencer à manger une fraise par jour, puis deux, puis trois, jusqu'à trente. A ce moment, vaccinée, elle pouvait en manger impunément tout l'été. Mais, depuis un an, l'urticaire a pris des proportions qui la mettent en tête des autres manifestations. Elle est excessivement intense, les plaques ortiées sont parfois larges comme la main. Les frictions, la striction d'une manche de robe ou d'une jarretelle la déterminent. Au point de vue alimentaire, elle est mal déterminée, mais il semble que ce soit encore les produits bovins qui la provoquent plus facilement ; la crème, les viandes noires la favorisent. Par contre, le poisson de mer, les crustacés ont peu d'action. Mais, une chose à noter, le seul moyen de la faire cesser ou de la diminuer, lorsqu'elle est intense, ce sont des pilules à base de colchicine.

Ces diverses manifestations sont très rarement concomitantes, elles se succèdent sans se superposer : quand l'urticaire domine, il n'y a pas d'asthme, ni de rhumatisme et inversement.

A noter, en outre, que parfois l'urticaire cède le pas à de l'œdème de Quincke. Ainsi, un jour, visitant une exposition très sélecte, la malade fut soudainement prise d'une crise d'enflure du pied si violente, qu'elle fut obligée de s'asseoir et de se déchausser d'urgence, devant tout le monde, à sa grande confusion. Pendant longtemps, elle ne se rendait pas compte de ces enflures subites, généralement moins intenses, et ne comprenait pas pourquoi des chaussures ou des gants, larges la veille, devenaient soudainement trop étroits.

Les moustiques enfin sont sa terreur et déterminent des cloques énormes.

Or tous ces phénomènes divers ont cessé trois fois dans sa vie.

- 1° Pendant deux mois, à la suite d'une rougeole, à 12 ans;
- 2° Pendant trois mois, à la suite d'une scarlatine, à 13 ans;
- 3° Pendant toute sa grossesse. Dès qu'elle fut enceinte, toutes les manifestations anaphylactiques disparurent et jamais de sa vie, dit-elle, elle ne fut si bien. Elle pouvait manger, boire, courir, faire ce que bon lui semblait. Elle se croyait guérie, mais dès le retour de couches, tout reparut.

En somme, il s'agit d'une anaphylactisée spécifiquement au début à l'égard du lait et des vaches — non spécifiquement ultérieurement — faisant, à l'occasion d'une résorption toxique (gorge, intestin, vaccin, moustique), une crise colloïdo-clasique avec vaso-dilatation :

Pulmonaire, donnant les crises d'œdème ;

Cutanée, donnant les crises d'urticaire ;

Sous-cutanée, donnant les œdèmes de Quincke ;

Articulaire, donnant les poussées rhumatismales.

Toute médication causale étant ici débordée, on essaie de désensibiliser l'organisme par la protéinothérapie. Mais comme les règles sont abondantes et fréquentes (six jours toutes les trois semaines, on remplace la peptone pure par de la *poudre de thyroïde desséchée* : 5 centigrammes, 20 minutes avant les principaux repas.

Les résultats sont inespérés : pendant dix-huit jours, jusqu'aux règles suivantes, tout cesse comme par enchantement. Mais à ce moment, soit sous l'influence des règles, soit sous celle d'un temps très orageux avec sautes barométriques, la malade devient anxieuse et l'urticaire reparait la nuit, moins intense, c'est vrai. Puis surviennent quelques poussées de rhumatismes sur les doigts. Le 17 juillet, un jour qu'elle souffrait un peu plus, avec gonflement articulaire qui l'empêchait de serrer quelque chose ou de faire le poing, la malade alla acheter des fleurs. Son bouquet, mal tenu par sa main engourdie, tomba à terre. A ce moment, une automobile passe et, avant que la malade ait pu se baisser, écrase le bouquet. Violente colère de la malade qui invective contre le cocher, se fâche et, furieuse, revient à l'hôtel où, au grand étonnement de sa mère, elle constate que ses mains sont redevenues souples et que l'enflure a disparu.

Ce rhumatisme fut la dernière manifestation anaphylactique sérieuse. Depuis, la malade a continué l'usage de la thyroïde à 0,05 — qu'elle porta d'elle-même à 0,10, dose mal supportée et ramenée à 0,03. Elle écrit à la date du 25 septembre « qu'elle se porte très bien, qu'elle n'a ressenti ni urticaire, ni rhumatisme, bien qu'elle ait profité abondamment des bonnes choses de la saison, entre autres des fraises et des écrevisses ».

OBSERVATION IV

(D^r CORDIER)

Urticaire, migraine. — Asthme depuis trois ans. — Dysménorrhée accusée. — Opothérapie thyro-ovarienne. — Amélioration remarquable et persistante.

Jeune fille de 21 ans, employée des Postes, jouissant d'une bonne santé habituelle. Aucun antécédent héréditaire à noter, sauf une mère migraineuse. Urticaire dans l'enfance, période de coryza peut-être post-diphtérique à l'âge de 7 ans. Pas de signes d'imprégnation tuberculeuse, pas d'hérédosyphilis, quelques ganglions cervicaux postérieurs, surmenage intellectuel entre la 16^e et la 22^e année, robustesse habituelle, règles régulières jusqu'à il a deux ans. La première crise est survenue il y a trois ans dans des conditions mal déterminées, en plein hiver, après avoir brossé des habits, seul fait que l'on retienne comme conditions étiologiques. Il ne s'en reproduit pas pendant trois semaines, puis une seconde survient sans aucune raison déterminable, aucune influence alimentaire, aucune influence de poussière, aucune influence morale. Puis les crises se répètent, deviennent hebdomadaires, enfin surviennent deux ou trois fois par semaine ; elles sont précédées d'une véritable aura de migraine avec quelquefois hémiplégie migraineuse, troubles de la parole et quelquefois troubles oculaires, ces auras ne surviennent pas toutes les fois et annoncent une crise d'asthme particulièrement sévère. Les conditions de la crise sont banales : crise d'asthme nocturne avec dyspnée expiratoire, expectoration mousseuse absolument typique, en général sueurs profuses et polyurie après la crise. Indifférence des crises vis-à-vis des conditions météorologiques, *pas de modification non plus sous l'influence des règles, cependant celles-ci sont complètement perturbées depuis deux ans, avec prolongation des règles, douleurs légères, pertes plus ou moins abondantes, grande variabilité d'un mois à l'autre et décalage d'environ cinq à huit jours.*

A l'examen, malade bien portante, nullement amaigrie, sans aucun signe pulmonaire, sauf peut-être quelques râles

des bases, après une crise, mais qui n'existent plus vers le soir, respiration à tendance emphysémateuse sans modification radioscopique, sans modification au spiromètre, ni à l'auscultation. Tension artérielle 12/7, R. O. C. légèrement diminué, pas de réflexe appréciable au nitrite d'amyle, réflexe coeliaque nul, semble indifférente à un demi-milligramme d'adrénaline et à un centigramme de pilocarpine. *Aucun signe d'hypo ou d'hyperthyroïdie.* Le métabolisme basal n'a pas été fait.

THÉRAPEUTIQUE.

Tous les essais thérapeutiques antérieurs ont été vains, les calmants habituels de la crise : cigarettes, poudres agissent médiocrement, le Freinix a donné une tendance syncopale, bien que l'adrénaline soit assez bien supportée. Essais antérieurs de traitement par l'arsenic à haute dose, par le lipiodol. Personnellement échec de la protéinothérapie. La malade est soumise au traitement thyroïdien et ovarien à la dose de 15 centigrammes de thyroïde en commençant par 5, traitement dix jours, arrêt cinq jours, reprise dix jours, etc. Les quinze premiers jours, aucune modification, la semaine suivante au moment où surviennent les règles, elles sont beaucoup plus abondantes, diminution remarquable des crises. Continuation du traitement thyroïdien et ovarien, dans la deuxième mois, amélioration notable, il n'y a plus qu'une crise par semaine et encore très atténuée, la malade continue à donner de ses nouvelles et à la fin avril, elle n'avait plus qu'une crise tous les quinze jours très atténuée et supportable.

OBSERVATION V

(D^r CORDIER)

Antécédents héréditaires arthritiques. — Asthme de l'enfance. — Ménorragies. — Echec de l'opothérapie ovarienne. — Guérison depuis dix mois par l'association thyroïde-ovaire-surrénale.

Jeune fille de 15 ans présentant, depuis l'âge de 11 ans, des crises d'asthme extrêmement violentes.

Antécédents héréditaires : mère très nerveuse, hyperthyroïdienne avec signes de goitre exophtalmique, avec migraines fréquentes ; un frère avec douleurs articulaires subaiguës ayant l'allure de douleurs arthralgiques ; rien du côté du père ; une tante migraineuse, deux oncles obèses.

Antécédents personnels : Venue avant terme, enfant très délicate et souffreteuse, ganglions trachéobronchiques, une cure à la Bourboule à 4 ans, difficultés d'alimentation, a présenté un gros foie jusqu'à 6 ans, période relative de bien-être de 8 ans à 11 ans, puis éclatent les crises sans aucune condition étiologique déterminante. Pendant quatre ans, le traitement institué ne fait que viser les phénomènes d'intoxication hépatique et la malade a été soumise à des régimes variés et à des cures diététiques, enfin une saison à Vichy n'a donné aucune espèce d'amélioration. Les différents calmants ont toujours été peu efficaces, sauf les poudres belladonnées. Aucune influence météorologique particulière, cependant la haute altitude soulage les crises, le vent du midi semble les provoquer plus facilement, influence néfaste de l'odeur du tabac ou du moins d'une fumée abondante.

Enfant chétive, souffreteuse, très maigre, ne pesant que 32 kilogrammes pour 15 ans. Région hépatique légèrement douloureuse, sans gros foie ni empâtement, troubles digestifs nombreux, mais plutôt psychiques que réels. Aucun signe pulmonaire important, aucun signe cardiaque, tension artérielle basse. Le fait le plus intéressant, c'est que *les crises d'asthme sont particulièrement augmentées pendant les périodes menstruelles et surtout pendant la période prémenstruelle ; les règles sont assez régulières, mais douloureuses et très abondantes, fatigant la malade et la mettant au lit pour deux ou trois jours*, elles ont été faiblement influencées par un traitement ovarien poursuivi pendant de longs mois, elles sont à peine calmées par les sédatifs habituels.

Anémie indiscutable avec 3.400.000 globules rouges, aucun signe radiologique ou clinique de tuberculose pulmonaire évolutive. R. O. C. extrêmement intense avec chute de 12 à 8 par 10 secondes ; réflexe cœliaque très marqué, pendant la contraction la pression tombe tellement qu'elle est imprenable ; malaise effrayant au moment de l'inhalation du nitrite d'a-

myle, d'ailleurs plutôt psychique parce que cela ne se reproduit pas avec une inhalation renouvelée; congestion intense de la face; malaise profond après une injection d'un demi-milligramme d'adrénaline, refoidissement des extrémités, etc. La pilocarpine n'est pas essayée. L'extrait thyroïdien donne une accélération remarquable du pouls qui passe de 62 à 84, pas de modification appréciable de la tension artérielle. *Métabolisme diminué de 12 %, pas de signe clinique d'hypo ou d'hyperthyroïdie*, aucun signe d'hypo ou d'hyperovarie, pas de modifications intellectuelles; enfant bien développée, cependant en raison de la gracilité de sa taille elle ne paraît pas son âge.

THÉRAPEUTIQUE.

Première période de protéinothérapie ne donnant aucun résultat. Reprise d'un régime alimentaire normal sous l'influence de la peptone. Traitement opothérapique ovarien et uniquement ovarien pendant un mois, n'apporte aucune modification sur les crises d'asthme.

Traitement mixte donné de la façon suivante : trois capsules de Triglandine à chaque repas pendant huit jours, cessation pendant quatre jours, continuation à la dose de 8 par jour pendant dix jours. Après une période d'aggravation, les crises d'asthme sont tout à fait modifiées comme fréquence et comme durée et depuis dix mois, la malade n'en a pas présentées. Elles ont été en juin 1925 et les dernières nouvelles en avril 1926 sont excellentes.

OBSERVATION VI

(D^r CORDIER)

Antécédents héréditaires très chargés : tuberculose, arthritisme, asthme. — Asthme datant de dix-huit ans. — Amélioration par l'association thyroïde-orchis. — Guérison depuis dix mois.

Homme de 36 ans.

Antécédents héréditaires très chargés : deux frères morts tuberculeux, trois oncles probablement tuberculeux fibreux,

une mère très migraineuse avec des poussées d'urticaire dans sa jeunesse et du rhumatisme déformant, un père ayant eu à 40 ans des accès de goutte n'ayant plus reparu depuis, une sœur migraineuse, asthmatique, lui-même urticarien pendant toute sa première enfance, sa jeunesse s'est déroulée à la campagne jusqu'à la guerre. Réformé pendant son service militaire, il continue sa vie à la campagne, moitié en surveillant des travaux d'agriculture, moitié en se livrant à des travaux intellectuels.

Assez mauvais état général, maigreur continuelle, présomption d'une évolution tuberculeuse. Essais de suralimentation qui sont mal supportés et qui provoquent des crises de diarrhée.

Les premières crises d'asthme apparaissent à 18 ans et sont traitées par un séjour au Mont-Dore qui apporte une amélioration pendant deux ans, elles reparaissent à 20 ans ; échec d'une nouvelle cure au Mont-Dore, comme elles ne sont pas particulièrement gênantes le malade ne suit pas une thérapeutique très active, il est à noter que ce sont les poussières qui les ont provoquées et spécialement les pollens des graminées. Très rapidement cette cause anaphylactisante possible s'estompe et le malade devient très sensible à toutes les poussières et spécialement aux poussières du chemin de fer et aux changements de temps : vents du midi, du nord, etc. Le tabac alors qu'il est fumé par le malade lui-même ne provoque pas de crise, lorsqu'il est respiré dans une atmosphère enfumée en provoque facilement. Aucune influence alimentaire bien marquée. Le malade se soumet alors à toute une série de thérapeutiques, il retourne au Mont-Dore, il est envoyé à Saint-Honoré-les-Bains, il est soumis à la protéinothérapie, au traitement arsenical intensif, au lipiodol, aux vaccinations antiasthmatiques soit avec des autovaccins, soit avec des stock-vaccins. Il se soumet enfin à la médication empirique, naturisme, etc. Aucune modification appréciable n'est apportée, il y a des périodes d'accalmie de quatre ou cinq mois qui paraissent être des périodes de guérison, mais qui ne sont que des accalmies puisque les crises subsistent. Le malade a consulté sur nos conseils le Docteur Abrami, de Paris, qui, malgré une analyse très minutieuse, n'apporte pas d'éléments thérapeutiques nouveaux.

C'est un homme très amaigri avec une taille de 1 m. 80 et pesant 62 kilogrammes, ayant toutes les allures d'un tuberculeux. Cependant l'examen clinique et radioscopique n'a jamais décelé aucune lésion pulmonaire, l'examen des crachats a été fait bien souvent et n'a révélé ni bacille de Koch, ni flore microbienne très caractéristique. Le R. O. C. est d'une extrême sensibilité, on tombe de 16 à 10 d'une façon assez régulière, réflexe coeliaque peu net. Réaction à l'adrénaline (1 milligr.) avec élévation de tension de plus de 2 et accélération du pouls de 20 %. Métabolisme basal diminué de 5 %, pas de réaction à la pilocarpine.

Le malade est soumis au traitement thyroïdien d'une façon intensive, on obtient un amaigrissement de 4 kilogrammes en un mois et demi; il faut abandonner le traitement, il n'y a eu aucune espèce de modification malgré des doses de 20 et 30 centigrammes par jour. Pendant une période de trois mois, le malade est mis au repos et suralimenté, on essaie alors du traitement thyroïdien à faible dose (5 centigr.) avec administration à haute dose d'extrait orchidien en injections sous-cutanées. Il y a brusquement une amélioration bien supérieure aux atténuations qui avaient été obtenues jusqu'alors et qui n'avaient jamais duré que quatre à cinq mois. Celle-ci dure depuis huit mois et ce n'est pas simplement une atténuation mais une véritable guérison dit le malade. Le traitement thyro-orchitique est continué d'une façon régulière depuis maintenant dix mois.

OBSERVATION VII

(D^r CORDIER)

Antécédents arthritiques. — Asthme de l'enfance disparu à la puberté, réapparu lors d'une aménorrhée passagère. — Guérison par l'extrait de corps jaune.

Jeune fille de 15 ans, bien développée, en paraissant 17. Grand-père gouteux, grand'mère migraineuse, une tante migraineuse. Ses parents sont très bien portants, elle-même a eu de l'urticaire dans sa première enfance qui a été assez vigoureuse et non traversée d'incidents pathologiques.

Première crise d'asthme survenue il y a deux ans au cours d'une promenade à la campagne dans les champs garnis de pollen des graminées, mais au pollen de quantités d'arbres ; douteuse, ces crises se reproduisent à chaque printemps, depuis deux ans, la malade semble sensible non seulement au pollen des graminées, mais au pollen de quantités d'arbres, sa crise d'asthme commence en mars pour ne se terminer qu'en août, ces crises sont nocturnes avec des épisodes diurnes de rhinite spasmodique avec larmolement, éternuements. La malade a été menée à la Bourboule, a reçu des cautérisations du nez, a fait des cures d'air, mais cela sans aucune qu'en août ; ces crises sont nocturnes avec des épisodes diurnes modification ; seules les inhalations de cocaïnes arrivent à la soulager ; ces crises sont à peu près quotidiennes, l'altération de l'état général est inquiétant, rien à signaler du côté des poumons, ni du cœur, aucun signe d'adénite tuberculeuse. *Les règles sont régulières, se faisant sans douleurs ; elles sont apparues il y a deux ans, brusquement les crises ont cessé d'une façon complète ; on était au mois d'avril et, par conséquent, dans la pleine période d'asthme, l'enfant a été considérée comme guérie et le médecin de famille a dit que c'étaient les règles qui avaient guéri cette petite malade. Les règles ont continué normalement pendant un an et demi, puis il y eut une petite période d'interruption au mois de novembre avec malaises et gêne générale, migraines au moment d'un retour de règle qui ne s'est pas produit, pas d'accident asthmatique à ce moment-là ; les règles se reproduisirent en mars, mais elles manquent en avril et en mai ; au mois d'avril les crises d'asthme éclatent à nouveau de façon intensive, la malade est soumise à ses médications antérieures, mais sans aucun succès. C'est en pleine période asthmatique qu'elle nous est montrée. Frappé de cette coïncidence de la disparition de l'asthme avec l'apparition des règles, nous nous inclinons vers un traitement par l'ocréine. Vers la fin du mois de mai, les règles surviennent à nouveau sans aucun prodrome et, chose curieuse, alors que le 24 mai les crises étaient continuelles, subintrantes depuis douze jours, le lendemain de l'apparition des règles elles cessent complètement et n'ont plus réapparu.*

La guérison date par conséquent d'un an. La réapparition des crises coïncidant avec la disparition des règles avait duré exactement deux mois et demi.

OBSERVATION VIII

(D^r CORDIER)

*Asthme du début de la grossesse par enclavement utérin. —
Guérison par reposition de l'utérus.*

Femme de 25 ans.

Présente nettement dans ses antécédents héréditaires une mère dysthyroïdienne avec signes de goitre exophtalmique et une sœur hypothyroïdienne avec amélioration remarquable de l'état intellectuel déficient par le traitement opothérapique. Rien dans les antécédents plus éloignés.

Du côté de la malade, santé parfaite pendant la première enfance et même jusqu'au mariage. Cependant, il s'est sûrement développé un épisode abdominal dont nous parlerons dans un instant et qui a passé complètement inaperçu. En tout cas *aucun signe d'hypo ou d'hyperthyroïdie*, équilibre intellectuel absolument complet, *équilibre des règles absolument parfait*, en somme, c'est une jeune femme en pleine santé venant de se marier et pour laquelle au quatrième mois du mariage apparaît une grossesse ; celle-ci est signalée par quelques vomissements, le grossissement des seins. Brusquement éclatent des crises d'asthme en pleine nuit, elles effraient toute la famille, on appelle le médecin habituel et nous sommes consulté. Elle vient d'avoir une crise d'asthme, nous la constatons tout à fait typique avec son expiration prolongée et pénible, avec une expectoration assez mousseuse et grumeleuse à la fin.

L'examen pulmonaire est absolument négatif, on ne trouve aucun signe de tuberculose évolutive quelconque, le cœur est normal, la tension à 13/7, le R. O. C. négatif ; le réflexe coeliaque, au contraire, est très positif avec chute de tension de 13 à 10 1/2 ; l'accélération du pouls de 12 % avec 3/4 de

milligrammes d'adrénaline ; réaction très violente de coloration de la face et de tachycardie immédiatement après l'inhalation d'une ampoule de nitrite d'amyle.

La coïncidence de ces crises avec la grossesse est indiscutable, bien plus, elles sont alternantes avec les vomissements, quand la malade a vomi beaucoup dans une journée, les crises d'asthme nocturnes sont insignifiantes et même ne la réveillent pas, seulement son mari s'en aperçoit au rythme anormal de sa respiration. Quand elle n'a pas vomi, elle est réveillée en sursaut et est obligée de se précipiter à la fenêtre et de mettre en usage les moyens classiques. Dirigée immédiatement vers l'accoucheur, il observe qu'il y a des brides au niveau de son utérus avec coudure de celui-ci, avec phénomène d'enclavement dans le petit bassin, rétroversion et latéroflexion intenses. Le toucher en position gènepectorale avec traction bidigitale, rectale et vaginale provoque une crise d'asthme intense chez l'accoucheur. Sous l'influence de la mise au repos gynécologique, des massages et des soins obstétricaux, tous les troubles asthmatiques s'estompent et disparaissent; chaque fois qu'un massage est fait, il provoque immédiatement une crise. L'opothérapie n'a pas été pratiquée. Dès le moment où l'évolution de la grossesse s'est faite d'une façon normale, les crises d'asthme ont cessé, elles ont duré en tout un mois et demi.

OBSERVATION IX

(D^r CORDIER)

Obésité héréditaire. — Déficit thyroïdien. — Guérison depuis onze mois par l'opothérapie associée.

Femme de 29 ans ; antécédents héréditaires avec obésité dans toute la lignée maternelle et dont elle est elle-même atteinte (73 kgs pour 1 m. 56). Mariée sans grossesses. Excellente sante jusqu'à 11 ans, typhoïde ; apparition de l'obésité ; retard de l'apparition des règles (16 ans 1/2) qui restent mal espacées (16 à 35 jours) et longues (4 à 7 jours), avec rares douleurs.

Développement intellectuel assez lent : avait de la peine à écrire et à travailler au pensionnat.

Mariée à 22 ans avec un homme voyageant beaucoup elle s'aperçoit à peine qu'elle est mariée.

Première crise d'asthme à 18 ans, probablement déclanchée par une indigestion de poissons et coquillages à Toulon; sensibilité brusquement établie aux poussières de toute nature : laine, fleurs, charbon; crises d'asthme d'abord mensuelles ou hebdomadaires, ensuite presque quotidiennes; périodes d'atténuation durant un ou deux mois.

Crises très typiques à horaire variable ; tantôt diurnes, tantôt nocturnes, sans rapport avec les règles, les repas, les météores.

Aura de gêne générale et quelquefois de vertiges ou de bourdonnements d'oreille.

Peu de signes d'hémoclasie, pas de crachats régulièrement typiques dans la suite, éosinophilie sputique et sanguine très faible : 1,5 à 2 % au plus.

Intégrité des autres appareils. Pas de signes de dilatation cardiaque, ni même d'emphysème très nets.

Echec de toutes les thérapeutiques actuelles qui, toutes, ont donné une amélioration transitoire. La plus durable (3 mois) obtenue par l'autohémothérapie.

La malade suit une cure à Brides contre son obésité ; on lui a trouvé un M. B. diminué de 19 %.

Examen somatique négatif : T. 105.55.60, P. 62, R. 21, CV. 750. Dia. Tho. 21-30. R. O. C. net : 62-47 ; R. coeliaque : douteux ; nitrite d'amyle : instantané presque et intense : P. 107, R. 26. Pilocarpine : sudations légères ; Goetsch : négatif, sauf glycosurie légère.

Traitement avec thyroïde 0,10 à 0,30. Ovaire 0,20 à 0,40. Hypophyse 0,005. Périodes de dix jours, arrêt cinq, reprise dix. Chute de poids de 73 kgs 500 à 67 kilogrammes en un mois.

Modification des signes thyroïdiens : il y avait frilosité nette, espacement anormal des règles, lenteur intellectuelle (une addition un peu longue était une gêne) sans gêne réelle des mouvements, sans asthénie ; pas de signes d'ichtyose, du sourcil, ni de myxoedème ; mais poil rare (pubis).

Le deuxième mois et surtout le troisième voient des transformations notables : ce n'est plus la même femme ; et pourtant son asthme ne cède pas ; ce n'est qu'au quatrième mois qu'il y a une transformation profonde : espacement et atténuation des crises, et le cinquième mois elles ont disparu ; la guérison date de treize mois (mai 1926) et a été entretenue par l'opothérapie. Pas de grossesse, mais cessation, relatée par le mari, de l'indifférence sexuelle.

OBSERVATION X

(D^r CORDIER)

Antécédents arthritiques. — Obésité et aménorrhée. — Echec du traitement thyroïdien. — Insuccès partiel de l'ovaire. — Amélioration durable par leur association.

Femme de 34 ans. Obèse manifeste à 82 kilogrammes, avec antécédents migraineux et asthmatiques dans la lignée paternelle. Crises d'asthme avec prédominance pollinique survenues à 17 ans ; échec de diverses thérapeutiques ; guérison complète pendant chacune des deux grossesses : à 19 et 22 ans ; l'obésité apparaît après la deuxième grossesse avec raréfaction, espacement et disparition totale des règles après dix-huit mois. Les crises d'asthme redoublent et se déclanchent sans motifs appréciables.

Examen organique négatif. Aucun signe thyroïdien. Indifférence conjugale datant de dix ans. Toucher négatif

R. O. C. : Réfl. cœliaque, nitrite d'amyle négatifs ; adrénaline bien supportée à 1 milligr. 25 ; sans glycosurie malgré l'administration de 50 gr. de miel. Pas de M. B. 1 cmc d'extrait thyroïdien amène un relèvement de tension de 105 à 115 et 45 à 65, avec P. de 71 à 82, R. non modifiée.

Essai de la protéinothérapie sous-cutanée, du sang total (8 injections) sans résultat. Echecs antérieurs de l'arsenic et de l'iode ; résultats temporaires obtenus par la cautérisation nasale mais qui ne se sont pas maintenus ni reproduits à une seconde tentative.

Essai du traitement thyroïdien : 0,10 à 0,30 sont poursuivis pendant deux mois et demi sans apporter aucun résultat, sauf une baisse du poids de 6 kilogrammes. Pas de modification de l'état général.

Le traitement ovarien à doses fortes : 6 comprimés d'agomensine et 3 pilules d'ocréïne pendant deux mois. Aucun résultat sur l'asthme, mais amélioration générale.

On continue alors avec des extraits injectables et en associant thyroïde et ovaire : 1 cmc de chaque pendant trois mois; les crises d'asthme ont diminué dès le premier mois. Elles ont à peu près complètement disparu le troisième. La malade interrompt sa cure en allant à la mer; rechute avec crises subintrantes; reprise et amélioration cette fois immédiate qui s'est maintenue depuis sept mois sous l'influence du traitement. A noter qu'il n'y a plus qu'une crise par mois et très atténuée, ne provoquant pas toujours le réveil complet.

Pas de réapparition des règles.

OBSERVATION XI

(D^r CORDIER)

Insuffisance thyroïdienne accentuée. — Guérison de l'asthme par l'opothérapie.

Fillette de 11 ans *offrant tous les caractères d'une myxœdémateuse* : elle pèse 41 kilogrammes, mais ne mesure que 1 m. 12. Retard de l'intelligence; visage empâté, ichtyose, absence presque complète de sourcils; apathie, ne travaille pas, reste dans son coin, en chiffonnant une étoffe, sans parler des journées entières; ne peut aller à l'école.

Crises d'asthmes survenues après une coqueluche à 5 ans et à peu près quotidiennes; elle en sort abattue et somnole jusqu'à midi. Conduite à la Bourboule, y est restée guérie un mois, est retombée dans la suite au même point. Ce n'est pas l'altitude qui est en cause, car Pralognan n'a eu aucun effet; au mer a exacerbé les crises. On s'est contenté de poudres antiasthmiques et d'iode avec arsenic, mais sans résultats.

Traitement thyroïdien à 0,05 quotidien ; après cinquante jours : transformation progressive de l'état intellectuel qui, après huit mois de traitement, s'accompagne d'une modification physique notable (a grandi de 0 m. 06 la première année).

Espacement des crises après le sixième mois de cure. Guérison complète après dix-huit mois. Revue à 15 ans, a été réglée à 14 ans 1/2 normalement.

OBSERVATION XII

(D^r CORDIER)

*Instabilité thyroïdienne. — Asthme. — Guérison
par l'opothérapie.*

Femme de 27 ans ; normalement constituée, qui vient consulter pour des palpitations.

A présenté un asthme infantile dès 8 ans dont les conditions d'apparition ne sont pas nettes et qui survenait par périodes irrégulières de trois ou quatre mois. *L'apparition des règles à 14 ans ne les a pas modifiées en apparence.*

A 18 ans, se sont développés des signes de myxœdème fruste avec torpeur intellectuelle qui fait arrêter les études, frilosité, ichtyose, empâtement des traits, arrêt des règles.

Un médecin consulté fait suivre un traitement thyroïdien dont nous ignorons la posologie et tout rentre dans l'ordre en un an, puisque les études sont reprises. En outre, l'asthme a disparu complètement alors qu'il n'avait jamais cessé pendant plus de trois mois. Ce fut d'ailleurs considéré comme une pure coïncidence.

Actuellement cette malade *présente des signes frustes de maladie de Graves* : thyroïde perçue, tremblement, pouls à 105, irritabilité, très légère exophtalmie.

OBSERVATION XIII

(D^r CORDIER)

Asthme infantile. — Puberté inachevée. — Guérison par le traitement thyroïdien.

Garçon de 17 ans ; c'est un asthmatique qui a vu apparaître ses crises à la suite d'une coqueluche grave à 9 ans ; soulagées la première année par le Mont-Dore, elles se sont renouvelées depuis malgré la Bourboule, le Mont-Dore et Saint-Honoré.

Cependant vers la 15^e année, le développement de cet enfant s'est modifié : la puberté qui s'annonçait s'est arrêtée ; la voix qui muait est restée cassée, le poil pubien ne s'est pas développé ; l'enfant qui était un brillant collégien est devenu sournois, apathique et querelleur ; tantôt somnolent et tantôt bruyant.

Le médecin de la famille a prescrit un traitement thyroïdien qui n'a donné des effets qu'à partir du quatrième mois. C'est seulement après six mois que les crises d'asthme qui le rendaient misérable et qui, chaque nuit, suspendaient son sommeil ont cessé peu à peu. Actuellement, l'enfant est guéri de son asthme, mais reste un emphysémateux précoce.

OBSERVATION XIV

(D^r CORDIER)

Asthme infantile, disparu à la puberté. — Reparu lors de profondes perturbations endocriniennes. — Guérison par l'association thyroïde-orchis.

Homme de 42 ans, très bien portant jusqu'en 1916. Thyphoïde grave avec amibiase en Orient ; est rapatrié en France cachectique, amaigri de plus de 20 kilogrammes : convalescence traînante.

Il en sort dans un état de débilité physique et mentale extrême, avec apathie, frilosité, incapacité à tout travail ; chute à peu près complète des poils, alopecie diffuse ; plis de la peau sans myxoedème vrai ; frigidité à peu près complète.

N'a pas été gazé, n'a pas de bronchite ni de signes de tuberculose.

Avait été un asthmatique de 8 à 14 ans, avec crises nocturnes typiques, qui paraissaient avoir guéri au moment de la puberté, et qui ne se sont réveillées qu'à 4 ou 5 périodes, mais sans intensité particulière et chaque fois pour un mois, sans prédominance vernale ; les conditions de réapparition ne peuvent être précisées.

En 1919, deux ans après le rapatriement, l'asthme nocturne s'installe à nouveau et dure pendant seize mois de suite sans arrêt ; suspension pendant une cure au Mont-Dore, mais rechute presque immédiate avec plutôt aggravation.

Asthénie profonde : découragement ; incapacité de tout effort physique et moral.

S'installe dans une clinique pour être soulagé de son asthme : inefficacité de l'arsenic à hautes doses, du lipiodol, des vaccinations, etc.

On commence alors un traitement par injections thyroïdiennes et orchidiennes : résultat après vingt à trente jours sur les forces, l'entrain et reprise de poids de 3 kilogrammes (avec repos total, il est vrai).

Après un mois et demi, sédation puis disparition progressive des crises d'asthme.

Le malade reste un malingre, à vie limitée, avec poil rare, frilosité, mauvais état général, mais avec, néanmoins, une différence considérable sur l'état antérieur. Garde de l'emphysème. Pas de réapparition des crises d'asthme depuis 1922.

OBSERVATION XV

(D^r CORDIER)

Asthme infantile. — Troubles thyro-testiculaires avec M. B. exagéré. — Amélioration depuis huit mois par l'hémoéthyröidine et l'extrait orchitique.

Homme de 21 ans, vient d'être réformé pour ses crises d'asthme constatées à l'hôpital militaire et existant depuis l'âge de 6 ans ; hérédité de lithiase rénale et de goutte, un oncle asthmatique (le tout maternel).

Aucun renseignement sur l'apparition et les conditions primitives de provocation, car les actuelles paraissent trop polyvalentes.

Etat thyroïdien : signe du sourcil, sans ichtyose ni frilosité ; intelligence vive dans le domaine mathématique, sans aucune sensibilité, ou émotivité, caractère aigre et explosif, avec périodes taciturnes ; chasteté mais onanisme presque quotidien datant de la 12^e année avec préoccupations uranistes spontanément avouées quoique jamais réalisées. Période d'excitation extrême puis de dépression à la fois intellectuelle, morale et génitale, et même un peu physique. Nette coïncidence avec la recrudescence des crises : il ne semble pas toutefois que se soient elles qui soient responsables de ces périodes d'abattement car il est arrivé qu'elles soient plus intenses et n'aient pas provoqué cet abattement.

Aucun signe organique à noter.

Extrême excitabilité : exagération des réflexes ; le R. O. C. est nul ou inversé ; le réflexe coeliaque donne trop de douleurs pour être recherché ; le nitrite d'amyle provoque presque une syncope ; enfin l'injection d'un demi-milligramme d'adrénaline provoque de la pâleur et des sueurs froides ; après injection de 80 grammes de miel il y a une glycosurie nette trois heures après l'adrénaline.

Le M. B. a été recherché au cours d'un séjour aux Etats-Unis, il aurait été trouvé exagéré de 17 % et on proposa au malade la radiothérapie thyroïdienne : il partit sans traitement (il avait 18 ans 1/2). A ce moment, il semble bien que l'état ait été analogue à l'état actuel. La nouvelle recherche donne +12% une première fois, +13,25 % une seconde à six jours d'intervalle.

Un traitement est institué avec : quinine, salicylate et hématoéthéroïdine ; injections sous-cutanées d'extrait orchidien, bromure de sodium, enfin psychothérapie, exercice musculaire régulier, hydrothérapie : amélioration assez rapide des troubles du caractère et de la sexualité. Après deux mois, le malade peut faire une saison d'alpinisme et de camping en haute montagne ; les crises d'asthme qui avaient gardé toute leur fréquence redoublent au contact du pollen estival et il doit user à nouveau d'injections de Freinix dont il se

servait rarement en ville ; mais il continue son traitement et avant de redescendre des plateaux élevés de la région de l'Ubaye, tout cesse brusquement ; c'était le troisième mois d'opothérapie ; il n'a eu depuis neuf mois qu'une seule crise atténuée après une nuit en chemin de fer.

A noter que les traitements variés (soluprothèse, injections de sang, Mont-Dore, iode à hautes doses, arsenic, n'avaient jamais amené que des atténuations mais non la cessation des crises.

Le métabolisme basal a été refait à Paris et aurait été de + 8 %.

OBSERVATION XVI

(Personnelle)

Asthme thyroïdien. — Intervention possible d'un facteur ovarien. — Amélioration par l'opothérapie.

Mme V., 26 ans, s. p.

Vient à la consultation O. R. L. le 30 décembre 1925 pour une sinusite maxillaire diagnostiquée par son dentiste. Le début de cette sinusite paraît remonter à quatre ou cinq mois. Mais depuis cinq ans, abcès dentaires à répétition. En septembre 1925, ablation de la première molaire supérieure droite douloureuse. C'est depuis lors que la malade prétend moucher beaucoup et avoir un écoulement nasal fétide lorsqu'elle penche la tête en avant. Pour compléter l'histoire de cette sinusite, disons qu'elle peut être considérée comme guérie depuis le milieu de février 1926 après 4 ou 5 ponctions.

Mais, en outre, la malade se plaint de crises d'asthme apparues depuis septembre 1924 et persistant, très fréquentes maintenant encore.

Antécédents héréditaires. — Père asthmatique, mère obèse. Deux frères et une sœur bien portants.

Antécédents personnels. — Typhoïde à 15 ans. Mariée en juillet 1922. Première grossesse sans incident. Naissance à terme d'un garçon. Aurait grossi de 11 kilogrammes au cours de cette grossesse. A maigri depuis. Un peu de dysménorrhée,

existant avant la grossesse, a disparu depuis. Au contraire, les règles sont plutôt longues et abondantes.

C'est en septembre 1924, à la fin du premier mois d'une deuxième grossesse qu'est apparue la première crise d'asthme sans cause plausible. L'asthme devient vite si grave qu'il nécessite l'hospitalisation et, dès lors, il se montre réfractaire à la plupart des médicaments usuels.

Depuis, l'asthme a persisté, sans amélioration après l'accouchement, peut-être, cependant, un peu moins intense depuis la fin du nourrisage (octobre 1925).

Crises typiques, très fréquentes, surtout nocturnes, tantôt isolées, tantôt subintrantes, réfractaires à l'injection d'adrénaline depuis quelques mois. Depuis que les règles ont reparu elles sont précédées, quarante-huit heures à l'avance par un accès violent.

Coryza spasmodique à paroxysmes fréquents.

Frilosité habituelle, constipation.

Examen. — Sujet petit, un peu obèse, aux traits légèrement empâtés.

Signe du sourcil très net. Perd ses cheveux en abondance.

Poumon : respiration emphysémateuse, surtout aux bases.

Cœur : r. a. s. TA : 110/65 (Gallavardin), P : régulier à 84.

Abdomen : Pannicule adipeux assez épais. Vergetures très marquées.

Foie : ne déborde pas. Région hépatique sensible.

Corps thyroïde non perçu.

R. O. C. : ralenti, de 18 à 22 pulsations à la minute après 10 s. de compression.

R. solaire : nul.

Epreuve de la thyroïde : douteuse.

M. B. : diminution de 11 %.

29 janvier 1926. — La malade qui n'était pas venue depuis plusieurs jours nous apprend qu'elle a éprouvé de violentes émotions à la suite de la mort de sa belle-sœur. Chaque nuit elle a une crise d'asthme, et même, le jour, quelques accès plus courts.

On institue un traitement thyroïdien à la dose de 2 centigrammes par jour.

3 février 1926. — Après quatre jours elle n'avoue aucune

amélioration. Reconnait cependant que les deux dernières nuits elle a pu dormir moins assise qu'auparavant. Etat psychique défavorable : fatigue d'un déménagement, s'ennuie dans son nouvel appartement.

10 février 1926. — Amélioration manifeste. Depuis quatre à cinq jours n'a plus de crises nocturnes, mais un peu de dyspnée au réveil. Diminution des crises d'éternuements. Va mieux que depuis deux mois. Bon appétit, bon état général et mental.

26 mars 1926. — Huit semaines de traitement thyroïdien. Ne se lève plus jamais la nuit. N'est même plus réveillée par un peu de dyspnée. Tout au plus, parfois a-t-elle une respiration un peu bruyante et un peu courte le soir au coucher ou le matin au réveil.

Bon appétit, bonne mine. A pris un peu de poids. Conserve frilosité et constipation.

Raconte que depuis une dizaine de jours a supprimé son traitement thyroïdien. Depuis six à huit jours : céphalée frontale vive et réapparition d'un peu de coryza spasmodique (rien aux sinus).

Les dernières époques sont venues à la date accoutumée et ont duré quatre jours, mais la perte de sang a été bien moindre que lors des menstrues précédentes.

Aucun signe clinique d'hyperthyroïdisme. Une nouvelle recherche du M. B. effectuée le 5 avril 1926 montre pourtant une légère augmentation de 7 %. Aucune crise d'asthme, jusqu'au 15 mai 1926.

OBSERVATION XVII

(Malade adressée par M. le Dr CORDIER)

*Asthme post-pubéral chez une naine dysthyroïdienne. —
Amélioration par l'opothérapie.*

Mlle P. Maria, 25 ans 1/2, vue le 16 février 1926.

Antécédents héréditaires. — Mère obèse et migraineuse. Deux sœurs obèses. Un frère bien portant.

Antécédents personnels. — N'a marché qu'à 3 ans. Nourrie au sein. Bronchites répétées. Rougeole bénigne.

L'asthme a débuté à 15 ans. Asthme typique à crises surtout nocturnes durant deux à quatre heures, accompagnées de toux quinteuse. Prédominance vernale et estivale. Influence de la pluie, de la neige. Céphalées fréquentes le matin au réveil, sensation de fatigue à peu près constante au lever. Une ou deux fois par mois, migraine droite avec vomissements et mouches volantes.

Frilosité marquée : plusieurs fois par jour frissons dans le dos avec horripilation cutanée. Crises de coryza spasmodique fréquentes au lever.

A subi plusieurs interventions sur le nez et la gorge (ablations de végétations, du cornet inférieur droit), sans succès.

Réglée à 11 ans, régulièrement depuis. Pertes peu abondantes durant deux jours. Au début de l'asthme, coïncidence, assez régulière entre les époques et les crises qui éclataient le premier jour de chaque période. Cette relation est moins nette aujourd'hui.

Examen. — Taille exiguë : 1 m. 48 (n'a grandi que jusqu'à 11 ans), mais sujet proportionné, plutôt maigre, teint cholémique.

Actuellement en période d'asthme : crises quotidiennes depuis une quinzaine, ayant nécessité la suspension du travail (confection).

Poumons : râles désséminés de bronchite.

Pouls : 76, T. A. : 105-70.

Signe du sourcil, cheveux clairsemés.

Nez : déviation de la cloison, hypertrophie du C. I. droit.

Anorexie, constipation habituelle.

M. B. : *légèrement accru* : + 8,15 %.

THÉRAPEUTIQUE.

Opothérapie thyroïdienne à la dose de 1 centigramme les cinq premiers jours, puis de 2 centigrammes par jour.

15 mars 1926. — Depuis le 10 mars léger état grippal, un peu de bronchite, avec coryza.

Mais amélioration notable de l'asthme : plus de paroxysmes nocturnes, dyspnée seulement lors des efforts.

Bon appétit, pas de constipation.

Les céphalées et la frilosité persistent.

Les règles de ce mois ont duré un jour, peu abondantes.

A perdu un demi-kilogramme, mais meilleure mine, moins cholémique.

5 avril 1926. — Va bien. Plus de crises d'asthme, ni de coryza spasmodique. Travaille sans fatigue.

Bon appétit, a repris 700 grammes. Règles toujours courtes, frilosité diminuée. Bons aspect général. Quelques céphalées mais plus de migraines.

OBSERVATION XVIII (Résumée).

(Malade adressée par M. le Docteur CORDIER)

Troubles endocriniens complexes, thyroïdiens, ovariens, hypophysaires. — Asthme. — Amélioration par l'opothérapie associée.

Mlle G..., 33 ans. Antécédents héréditaires : quelques migraines chez sa mère. Antécédents personnels : deux pleurésies droites bien guéries, à six ans de distance, sans atteinte de l'état général.

A partir d'octobre 1922, travaille dans un centre de radiothérapie profonde et ultrapénétrante avec exposition presque continuelle au rayonnement des différents appareils.

Dès ce moment, apparaissent de profondes modifications dans son état général, ses apparences extérieures, sa fonction ovarienne.

Tout d'abord, intolérance à l'ozone : sensation de dessèchement des muqueuses respiratoires, toux sèche, quinteuse. Puis, modification des époques qui deviennent tout à fait irrégulières, avancent ou retardent et s'accompagnent de phénomènes douloureux ; augmentation du poids qui arrive bientôt à 90 kilogrammes pour une taille de 1 m. 65.

La malade devient nerveuse, peut-être en partie à la suite de chocs moraux variés. Enfin, dernier phénomène, le plus important peut-être, elle est obligée de changer chaussures et gants et de les prendre d'une pointure supérieure, par suite de l'allongement réel et indiscutable des pieds et des mains.

A ce moment, inquiète à juste titre, elle va voir le Docteur

Cordier, qui s'étonne de la voir ainsi transformée et constate, en outre, de l'exophtalmie, un petit goitre, de la tachycardie et un léger tremblement.

Epreuves neuro-végétatives : intolérance à l'adrénaline (état syncopal), intolérance au nitrite d'amyle (syncope), intolérance à l'atropine.

Prescription à ce moment d'opothérapie thyroïdienne et ovarienne.

Amélioration des troubles menstruels.

Pas de grosses modifications de l'état général jusqu'en janvier 1924 où apparaît une bronchite peu fébrile, avec dyspnée intense et persistance ; ce fut le premier accès d'asthme, non diagnostiqué alors.

En juillet 1924, deuxième crise d'asthme typique (vent du midi) qui dura trois jours et qui fait décider l'envoi de la malade au Mont-Dore. On remplace l'hématoéthyoïdine par l'extrait thyroïdien qui a une influence manifeste sur la venue des époques, mais ne modifie pas l'asthme.

A son retour, mesure du métabolisme basal que l'on trouve nettement diminuée.

L'hiver 1924-1925 est mauvais avec crises d'asthme fréquentes et bronchites répétées.

En mars 1925, lors d'un séjour à Amélie-les-Bains, accidents anaphylactiques à la suite d'absorption de sirop d'hémostyl (urticaire et asthme).

En mars et en juin, deuxième et troisième recherches du métabolisme basal qui le montrent *fortement diminué*.

On continue l'opothérapie associée, thyroïdienne et ovarienne et peu à peu on constate l'espacement d'abord, puis la disparition complète des crises d'asthme, sauf une crise en septembre 1925, lors d'une visite à la campagne.

Lors d'un examen en décembre 1925, on constate : bonne apparence de santé, disparition des crises d'asthme depuis six mois. Continuation du traitement thyroïdien dont l'influence heureuse paraît manifeste.

Cependant, une quatrième recherche du métabolisme basal, le 23 décembre, montre encore une *diminution de 42 %*.

Avril 1926 : la malade a passé un excellent hiver et n'a présenté que deux ou trois crises d'asthme légères.

OBSERVATION XIX (résumée)

(Personnelle)

J... Pierre, 18 ans.

Ce malade est vu pour la première fois le 29 décembre 1925 à la consultation d'O. R. L. de l'Hôtel-Dieu. Il se plaint d'obstruction nasale, et, de fait, l'examen montre des végétations adénoïdes extraordinairement volumineuses. Mais, en outre, on apprend que, depuis deux ou trois ans, il est atteint de coryza spasmodique et qu'il a parfois, surtout la nuit, des crises d'asthme d'ailleurs courtes. Il présente enfin quelques signes d'hypothyroïdie : téguments infiltrés, frilosité, signe du sourcil, céphalées fréquentes. Sujet apathique à psychisme un peu fruste.

Les végétations, très infectées, ne peuvent être enlevées que le 23 janvier 1926. Opération d'ailleurs incomplète qu'il faut renouveler le 17 février 1926 pour supprimer toute gêne respiratoire. A cette date, aucune modification de l'asthme et du coryza spasmodique qui persistent avec tous leurs caractères.

Après avoir tâté la susceptibilité du sujet par des doses journalières de 30 milligrammes d'extrait thyroïdien, on lui en fait prendre ensuite 5 centigrammes par jour.

Revu quinze jours après le début de la médication, il est déjà sensiblement amélioré : téguments plus souples, frilosité moindre, sujet plus éveillé, crises d'éternuements moins fréquentes.

Le 23 mars 1926, cinq semaines après le début, il se déclare très satisfait : appétit bien meilleur, disparition des céphalées, de la frilosité, depuis quinze jours, il n'a pas eu de crises d'asthme et il n'a plus qu'une crise d'éternuements tous les jours ou tous les deux jours au lieu de plusieurs par jour.

Ce malade qui habite loin de Lyon n'a pu être examiné complètement ni suivi d'aussi près qu'il l'eût fallu. Cela explique en particulier que son M. B. n'ait pas été recherché.

OBSERVATION XX (résumée)

(Personnelle)

G. S., 24 ans. Etudiant.

Atteint depuis quelques mois seulement de coryza spasmodique. A été examiné antérieurement en Roumanie par des maîtres réputés qui ont diagnostiqué de la «*psychasthénie avec status lymphaticus* ». A part quelques migraines chez sa mère, aucun antécédent d'arthritisme. Lui-même ne présente aucun signe clinique de trouble endocrinien. Aucune sensibilisation ne peut, non plus, être décelée. M. B. strictement normal. Amélioration par attouchement du ganglion sphéno-palatin au liquide de Bonain (1).

Nous avons reproduit cette observation à titre de contre-épreuve : aucun trouble endocrinien à l'examen, M. B. normal, amélioration par l'anesthésie du ganglion spéno-palatin.

CONCLUSIONS

I. — En demeurant sur le terrain clinique, la réalité d'un *asthme endocrinien* (*Asthme endocrinique* ou *dysendocrinique* de Léopold-Lévi et H. de Rothschild, 1910) paraît indiscutable.

Certains cas d'asthme, qui sont rebelles, ou ne cèdent que temporairement aux traitements habituels, éprouvent une amélioration rapide, progressive et continue par l'institution d'une thérapeutique dirigée contre un trouble fonctionnel endocrinien.

La disparition de tout phénomène asthmatique depuis plusieurs années permet, dans certains cas, de parler de *guérison* de l'asthme.

II. — Parmi les glandes vasculaires sanguines qu'il convient d'incriminer, la première place doit être faite à la thyroïde; l'ovaire vient en deuxième ligne.

L'absence de faits cliniques probants, ou en nombre suffisant, ne permet pas de préciser la place que l'on doit accorder à la surrénale, à la glande interstitielle mâle, à l'hypophyse, aux parathyroïdes.

En ce qui concerne le pancréas et la rate, on ne peut faire que des hypothèses.

L'intervention d'un facteur thymique ne paraît pas, probable.

III. — Le trouble glandulaire, à la faveur duquel l'asthme se développe, est généralement discret. L'asthme n'apparaît pas, ou rarement, au cours des syndromes endocriniens classés (Maladie d'Addison, acromégalie, goitre exophtalmique).

Il convient donc d'examiner les malades avec l'idée préconçue de dépister un trouble endocrinien parfois minime.

Pour la thyroïde, les cas observés se classent surtout dans le cadre de l'*instabilité thyroïdienne* : fond d'insuffisance chronique bénigne avec poussées d'hyperthyroïdie paroxystique. Rarement le goitre exophtalmique franc est en cause. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'observation indiscutable où l'asthme soit apparu au cours du myxœdème.

Il faudra donc rechercher les petits signes de l'insuffisance thyroïdienne : signe du sourcil, ichtyose, œdèmes fugaces, frilosité, céphalées fréquentes... et reconnaître les poussées d'hyperthyroïdie apparaissant lors des règles, des émotions.

L'ovaire est plus rarement mis en cause. Il ne faut pas confondre l'asthme thyroïdien rythmé par la vie génitale de la femme — asthme thyro-ovarien — avec l'asthme ovarien pur. Ce dernier pourra être suspecté après l'échec du traitement thyroïdien, ou lorsque le trouble ovarien apparaîtra nettement prépondérant, ou primitif.

Pour la surrénale, la glande interstitielle mâle, les signes d'insuffisance sont également à rechercher.

Dans tous les cas, la recherche du métabolisme basal et la constatation de ses troubles sont un élément important à ne pas négliger.

IV. — La fréquence de l'asthme endocrinien ne peut encore être établie de façon précise en l'absence de faits assez nombreux.

Le taux indiqué par Léopold-Lévi est de 50 %, celui trouvé par notre maître, M. Cordier, en collationnant des observations personnelles (prises sans mention spéciale des troubles endocriniens) est de 10 à 15 % environ.

Il est probable que des recherches systématiques permettront de mettre en évidence les troubles glandulaires chez un pourcentage beaucoup plus élevé d'asthmatiques.

V. — Dans l'état actuel de nos connaissances sur la physiologie des glandes endocrines, leurs relations avec le système sympathique, et la question du terrain dans l'asthme, il est difficile de préciser le mode d'action du facteur endocrinien dans l'évolution de l'asthme.

Il semble que le trouble endocrinien intervienne en perturbant le milieu humoral et en provoquant le déséquilibre neuro-végétatif.

Ce facteur agirait donc avant tout sur la constitution du terrain asthmatique.

Son intervention dans le déclenchement de l'accès d'asthme est moins prouvée et plus difficile à établir.

La réalité d'une auto-anaphylaxie endocrinienne paraît discutable.

L'intervention du facteur endocrinien, comme prédisposant aux phénomènes d'anaphylaxie ou de choc paraît être une modalité d'exception, bien que des recherches récentes montrent la participation de la sécrétion thyroïdienne dans la genèse des chocs.

VI. — L'existence d'un facteur endocrinien dans la pathogénie de l'asthme doit faire modifier la thérapeutique de cette affection.

L'opothérapie trouve chez certains malades des indications précises: opothérapie substitutive dans les cas d'insuffisance notable, opothérapie excitatrice ou régulatrice dans les autres cas.

La radiothérapie a été employée avec succès dans des cas d'asthme intriqué avec un goitre exophtalmique. L'irradiation de la rate a donné aussi de bons résultats.

La notion d'un facteur endocrinien dans l'asthme contribue à expliquer l'heureuse influence des cures thermales, de l'iode, de l'arsenic, de la belladone, du calcium, du traitement nasal.

Il est important de faire une enquête étiologique précise, étant donnée la fréquence des dystrophies endocriniennes d'origine syphilitique (S. héréditaire surtout). Le traitement spécifique, associé à l'opothérapie, acquiert dans ces cas une grosse valeur et peut guérir des asthmes rebelles à toute autre médication.

VII. — Des recherches expérimentales nous ont montré que, chez le cobaye, l'administration prolongée d'extraits endocriniens désalbuminés, influe net-

tement sur les phénomènes d'anaphylaxie à l'ovalbumine.

Nous avons pu, dans certains cas, produire un état passager d'hypersensibilité à l'ovabumine en première injection.

Nos expériences ne sont pas en faveur de l'anaphylaxie endocrinienne.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	J. COLLET.

Pour le Doyen : l'Assesseur,
ROQUE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Mai 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

1. APERT. — L'Hérédité morbide (E. Flammarion, 1919).
2. APOSTOLIDES. — L'etiologia e la patogenesi dell'asma bronchiale (*Medical Record*, 21 septembre 1912. In la *Riforma medical*, 1912, p. 1194).
3. APPELMANS. — Le rôle de la glande thyroïde dans les phénomènes d'anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, p. 1242).
4. — Réponse à la note de Kepinow et Lanzenberg au sujet du phénomène de l'anaphylaxie chez les animaux thyroïdectomisés (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVIII, 1923, p. 1216).
5. F. ARLOING. — Etudes sur l'anaphylaxie, l'antianaphylaxie et le choc colloïdoclasique (*Progrès Médical*, 1922, n° 50, pp. 602-606).
6. — Action antianaphylactique des eaux minérales (*Presse thermale et climatique*, 1924).
7. ARLOING et LANGERON. — Recherches expérimentales sur la leucopénie dans les crises hémoclasiques provoquées (*Arch. fr. de path. gén. et d'anat. path.*, 1923).
8. — Les chocs en pathologie et en expérimentation (*Journ. de Méd. de Lyon*, 1923, pp. 385-398).
9. ARLOING et VAUTHEY. — Action antianaphylactique des eaux minérales (Vichy) (C. R. Soc. Biol., 1920).
10. — Action antianaphylactique des eaux de Vichy (nouvelles recherches expérimentales) (C. R. Soc. Biol., 1922).

11. — Effets suspensifs des propriétés anaphylactogènes d'un sérum par son mélange avec l'eau de Vichy (C. R. Soc. Biol., 1923).
12. ARLOING, LANGERON et MOUNIER-KUHN. — Hypersensibilité du cobaye à l'ovalbumine obtenue par l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés sans injection sensibilisatrice antérieure (C. R. Soc. Biol., t. XCIV, 1926, p. 853).
13. — Modifications produites dans la sensibilisation anaphylactique du cobaye par l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés (C. R. Soc. Biol., t. XCIV, 1926, p. 855).
- 13 bis. — Chocs par injections sous-durales d'extraits endocriniens désalbuminés (C. R. Soc. Biol., t. XCIV, 1926, p. 1159).
14. ASCOLI et FAGIUOLI. — Effects of Roentgenray treatment of hypophysis in bronchial asthma (*Endocrinology*, 1920, t. IV, n° 4, pp. 567-574).
15. AUDEBERT. — Asthme et puerpéralité (XIII^e Congrès Int. des Sciences médicales, Paris, 2-9 août 1900. Section d'obstétrique).
16. AVIRAGNET, HUBER, DAYRAS. — Quelques syndromes pouvant être réalisés par la syphilis héréditaire (*La Médecine infantile*, janvier 1926, pp. 1-3).
17. R. AZOULAY. — Rayons X et phénomènes de choc (*Vie Médicale*, n° 35, 5 octobre 1923).
18. F. BARCAT. — Considération sur la pathogénie du rhume des foins et les effets thérapeutiques des petites doses de rayons de Curie ou de Roentgen (*Progrès Médical*, n° 20, 16 mai 1925, p. 719).
19. L. BARD. — Etiologie, pathogénie générale et mécanisme d'action des causes pathogènes (*Progrès Médical*, 1922, n° 50, pp. 606-609).
20. — Les données générales de la pathologie du sympathique (*Journal de Méd. de Lyon*, n° 145, 20 janvier 1926, pp. 31-46).
21. G. BAEHR et P. PICK. — Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meer-schweinchenlunge (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, T. 74, 1913, S. 41).

22. BÉAL. — La période pré-asthmatique (*Gaz. des Hôp.*, 1911, pp. 777-782).
23. BENSAUDE et HALLION. — La médication adrénalino-hypophysaire de l'asthme (*P. M.*, 1918, pp. 185-186).
24. — La médication adrénalino-hypophysaire de la crise d'asthme et les considérations pathogéniques qu'elle suggère (*Soc. de Thérapeutique*, séance du 9 juin 1920, in *Bull. Gén. de Thérapeutique*, 1920, pp. 434-438).
25. H.-J. VAN DEN BERG. — Epilepsie et glandes endocrines (*Endocrinology*, t. V, n° 4, juillet 1921).
26. BERTOLOTTI. — Patogenesi e cura dell'asma (*Acad. de Méd. de Padua*, 1916).
27. M. BESNOIT. — Les conditions étiologiques de l'anaphylaxie respiratoire (*Thèse*, Lyon 1922).
28. BEZANÇON et DE JONG. — Asthme et sclérose pulmonaire (*P. M.*, décembre 1920).
29. — « Asthme » (*In Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XI, pp. 274-319).
30. BIEDL et KRAUS. — Experimentelle Studien über anaphylaxie (*Wien. Klin. Wochensch.*, mars 1909, p. 363, et *Zeitschr f. Immunität*, t. VII, 1910, pp. 205 et 408).
31. G. BILLARD. — Le rhume des foins (théorie pathogénique) (*J. M. F.*, n° 12, décembre 1920, p. 494-502).
32. — Idiosyncrasie et déséquilibre lipoïdique humoro-cellulaire (*Journal méd. français*, 1922, pp. 95-97).
33. BLUM, DELAVILLE, VAN CAULAERT. — Modifications de la composition du plasma sanguin au cours de la maladie du sérum et de l'asthme anaphylactique (*C. R. Soc. Biol.* t. XCI, 1924, pp. 1287-1288).
34. A.-S. BLUMGARTEN. — The diagnostic and therapeutic role of the endocrines in functional diseases (*New-York Med. Journal*, 5 avril 1922, pp. 393-401).
35. BONNAMOUR. — Asthme et syphilis (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 2 mars 1926).
36. P. BONNIER. — L'action directe sur les centres nerveux. Centrothérapie (Paris, Alcan, 1913, 304 p.).
37. I. BORAK. — Le traitement des manifestations climatériques par la roentgénisation de l'hypophyse et de la thyroïde (*Vestnik roentgen. y radiol.*, t. III, n°s 3-4, 1925).

38. MME BORCIA. — La calcémie dans l'asthme chez l'enfant (*Thèse*, Paris, 1926).
39. BOUBAY L. — L'hypertrophie du thymus. La mort thy-mique (*Thèse vét.*, Lyon, 1925, 60 p.).
40. BOUCHÉ. — Discussion des rapports sur l'antianaphylaxie (*XV^e Congrès fr. de Médecine*, Strasbourg, 1921, C. R., t. II, pp. 161-166).
41. BOUCHÉ et HUSTIN. — Le choc vasotrophique (*B. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 1919 et 1920).
42. I. BRAM. — Pathogenesis, symptomatology and treatment of hyperthyroidism (*New-York Med. Journal*, 15 mars 1922, pp. 336-344).
43. R. BROCA. — L'asthme de l'enfant ; ses formes cliniques et ses équivalents (*Thèse*, Paris, 1925).
44. BROWN. — Treatment and pathology of asthma (*Edinburgh Med. Journal*, février 1922).
45. F. BRUNN. — L'action des extraits hypophysaires sur certaines formes de dyspnée (*Mediz. Klinik*, t. XX, n° 43, 26 octobre 1924).
46. A. BUCHE. — Contribution à l'étude de l'arthritisme chez l'enfant, en particulier dans ses relations avec les troubles endocriniens (*Thèse*, Lyon, 1922).
47. BUSCAINO. — Epilepsie, anaphylaxie et dysthyroïdie (*Archives suisses de neurologie et psychiatrie*, 1920, p. 304).
48. W.-B. CANNON. — Evidence of nervous control of some internal secretions (*New-York Med. Journal*, 15 mars 1922, pp. 367-371).
49. R.-J. CARILLON. — De l'étiologie endocrinienne et du traitement opothérapique du psoriasis (*Thèse Nancy*, 1925, 90 p.).
50. CARRASCO. — Acerca de los nuevos conocimientos sobre patogenia y tratamiento del asma esencial (*Arch. de Medicina, Cirugia y Especialidades*, 15 avril 1921, t. III, n° 2).
51. — Dos casos de asma endocrino (*Archives de endocrinologia y nutricion*, juillet 1924).
52. R.-MC CARRISON. — Effects of faulty foods on endocrine glands (*New-York Med. Journal*, 15 mars 1922, pp. 309-314).

53. A. DE CARVALHO. — Etat vagotonique et résistance aux poisons (C. R. Soc. Biol., t. XCII, 1925, n° 11, pp. 918-921).
54. CASTELLINO. — Gli grandi sindromi cliniche (Napoli, Idelson, édit., 1923).
55. CASTELNAU et LOISEL. — La radioactivité des eaux. Son rôle dans les effets thérapeutiques de la cure thermale (P. M., 10 mai 1922, pp. 399-401).
56. R. CASTELNAU. — Les perturbations sympathico-endocriniennes et la thérapeutique hydro-minérale de l'asthme (In *L'Asthme et sa cure hydro-minérale*, pp. 24-35, Paris, *L'Expansion scientifi. Fr.*, 1922).
57. CASTEX et SCHTEINGART. — Calcémie et thyroïde (C. R. de la Soc. de Biol., t. XCIII, 1925, p. 1636).
58. CHAMBRELENT. — Crises d'asthme mortelles chez une femme enceinte (*Gaz. hebd. des Soc. méd. de Bordeaux*, t. 29, 1898, p. 190).
59. A. CHAUFFARD et L. GIROT. — Pathogénie thyro-surrénale du basedowisme (*Revue fr. d'Endocrinologie*, t. III, n° 3, juin 1925).
60. H. CLAUDE et A. SCHMIERGELD. — Les glandes à sécrétion interne chez les épileptiques (*L'Encéphale*, n° 1, janvier 1909).
61. — De l'état des glandes à sécrétion interne dans l'épilepsie (C. R. Soc. Biol., 1908, n°s 25, 26, 27).
62. H. CLAUDE et R. PIEDELIÈVRE. — Sympathique et glandes endocrines (*Journal Méd. Franç.*, juin 1921, pp. 223-227).
- 62 bis. CONTAMIN et MOUNIER-KUHN. — Intolérance à l'héliothérapie artificielle chez un asthmatique. Pas de désensibilisation (*Lyon Médical*, n° 8, 1926, pp. 215-217).
63. F. CLAUDE. — Asthme et anaphylaxie. Etude clinique et expérimentale (*Thèse*, Nancy, 1922, n° 185, 140 p.).
64. — Les récentes acquisitions du problème de l'asthme (*R. Médicale de l'Est*, 1923, pp. 357-366).
65. F. CLAUDE et SALEUR. — Asthme et troubles ovariens (*Revue fr. d'Endocrinologie*, t. III, n° 2, 1925).
66. F. CLAUDE. — L'asthme, conception pathogénique actuelle (Paris, Maloine, 1926, 176 p.).

67. I.-G. COBB. — Some observations on the thyroïd gland (*New-York Med. Journal*, 5 avril 1922, pp.377-382).
68. F.-J. COLLET. — « Asthme » (In *Précis de pathologie*, Paris, 9^e éd., 1926, t. II, pp. 112-123).
- 68 bis. V. CORDIER. — Les échecs de la désensibilisation : échecs simples, récidives, actions de déplacement (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 26 janvier 1926).
69. — Guérisons de crises d'asthme par des accès paludéens (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 19 janvier 1926).
70. — Technique des cuti-réactions d'épreuve au cours de l'asthme (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 19 janvier 1926).
71. CORDIER et CLAUDE. — Asthme et syphilis (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 2 mars 1926).
72. E. COULAUD. — Corps thyroïde et tuberculose (*Thèse*, Paris, 1922, n° 106, 80 p.).
73. — Opothérapie ovarienne et goitre (*Annales de Médecine*, t. XIV, n° 6, décembre 1923, pp. 517-534).
74. CREYX, F. PIÉCHAUD et J. DARAIGNEZ. — Crises d'asthme provoquées. Rôle de l'hérédité et du terrain (*J. de Médecine de Bordeaux*, 1922, pp. 390-393).
75. CUNAULT L. — Sur le rôle du calcium à l'état normal et dans les états pathologiques (*Thèse*, Paris, 1926, 166 p.).
76. H. CURSCHMANN. — Sur des symptômes basedowiens intermittents dans le tabès et l'asthme bronchique (*Zeitschr. f. Klin Medizin*, t. LXXVI, 1912, p. 3).
77. — *Münch. med. Wochenschr* 1914, n° 6.
78. — Über endokrinen Grundlagen des Bronchialasthmas (*Deut. Arch. f. Klin Medizin.*, t. 132, 1920, pp. 362-378).
79. — *Münch Med. Wochenschr.*, t. LXVIII n° 7, 18 février 1921.
80. — Transformation d'une maladie de Basedow en myxoedème après radiothérapie du corps thyroïde (*Münch Med. Wochenschr.*, t. LXXII, n° 35, 28 août 1925).
81. DALCHÉ. — Dysménorrhée, anaphylaxie (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1924, pp. 337-344).

82. DALCHÉ et LABERNADIE. — De quelques troubles rhinopharyngés, laryngés et otitiques en rapport avec l'état génital de la femme (*Concours Médical*, 16 octobre 1921, p. 2817).
83. J. DALSACE et GUILLAUMIN. — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme de calcium et du phosphore (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, n° 33, pp. 1209-1210).
84. DALSACE. — Castration ovarienne et troubles du métabolisme (*Thèse*, Paris, 1926).
85. DANIELOPOLU. — Sur l'amphotonie des Basedowiens et sur l'association de l'asthme au Basedow (*B. M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*; n° 6, 19 février 1925, pp. 234-239).
86. — Sur la pathogénie de l'asthme et sur son traitement médical et chirurgical (*Presse Médicale*, 1925, t. II, pp. 1585-1588).
87. DEBRÉ et BROCA. — Le dosage du calcium sanguin et le réflexe oculo-cardiaque chez l'enfant asthmatique (Réunion annuelle de la *Soc. de Pédiatrie*, 18 mai 1925).
88. J. DELACLOCHE. — De l'action des bains carbo-gazeux sur les troubles endocriniens (*Thèse*, Paris, 1922).
89. DELACOUR. — Relations entre la sphère génitale et les voies respiratoires supérieures (*Semaine gynécologique*, 1913, pp. 205-213).
90. DELILLE A. — L'hypophyse et la médication hypophysaire (Etude expérimentale et clinique) (*Thèse*, Paris, 1908-1909, n° 250, 336 p.).
91. H. DESPEIGNES. — Menstruation et tuberculose (*Thèse*, Lyon, 1925).
92. DORLENCOURT et Mlle SPANEN. — Du mode d'action des rayons ultra-violet dans le traitement de l'asthme infantile (Réunion annuelle de la *Soc. de Pédiatrie*, 18 mai 1925).
93. DROUET. — Considérations sur le mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif (*J. de Méd. de Paris*, 10 août 1921, n° 22, p. 404).
94. T. DRUMMOND. — Asthma and suprarenal insufficiency (*British Med. Journal*, n° 3243, 24 février 1923).

95. P. DUHEM. — Asthme et rayons ultra-violets (*Paris Médical*, 20 février 1926, pp. 190-191).
96. DUPONT. — Séquelles pulmonaires des gazés, altérations du système nerveux organo-végétatif ; troubles endocriniens ; effets du traitement hydro-minéral du Mont-Dore (*Soc. d'Hydrologie médicale de Paris*. Séance du 19 mars 1923, *Annales*, t. LXIV, pp. 329-351).
97. J. DURAN-REYNALS. — Rapports de l'anaphylaxie avec la grossesse (*Rev. espagnole d'Obstétrique et de Gynécologie*, n° 58, octobre 1920, p. 458).
98. L. DUVERNAY. — Un cas d'anaphylaxie multiple dans ses causes et dans ses manifestations (*Lyon Médical*, 1925, n° 49, pp. 678-681).
99. K. EIMER. — Les dangers du traitement par l'iode (*Münch. Med. Wochenschr.*, t. LXXII, n° 28, 10 juillet 1925).
100. ETIENNE, RICHARD et F. CLAUDE. — L'appareil cardio-vasculaire d'un asthmatique après 800 injections d'adrénaline (*B. M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1925, n° 15, pp. 657-661).
- 101 — Nouvelle note sur l'appareil cardio-vasculaire d'un asthmatique hypertendu soumis à un traitement adrénalinien intensif (*B. M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, n° 10, pp. 632-634).
102. E. ESCANDE. — A propos d'un cas d'aménorrhée (*Rev. Méd. de l'Uruguay*, communiqué par M. Léopold-Lévi).
103. FIESSINGER. — L'asthme et la maladie de Basedow (*Journal des Praticiens*, 1915, p. 587).
104. FISHBERG. — Treatment of certain forms of asthma with ovarian substance and corpus luteum (*Medicine and surgery*, 1918, t. II).
105. FLIESS. — Beziehungen zwischen Nase und weiblichen Geschlechtsorganen (Leipzig, 1897).
106. B. FRAENKEL. — Maladie de Basedow et affections nasales (*Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1888, p. 111).
107. A. FRÖHLICH et P. PICK. — Zur Kenntnis der Wirkung der Hypophysenpräparate I. Mitteilung : Wirkung auf Lunge und Atmung (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. LXXIV, 1913, s. 92).

108. C. FRUGONI. — Dell'asma anafilattico (*La Riforma Medica*, 1925, n° 18, pp. 409-415).
109. A. FRUHNHOLZ et PARISOT. — Des anomalies de la fonction thyroïdienne dans leurs rapports avec la gestation (*Gynécologie et Obstétrique*, t. IV, 1921, pp. 169-206).
110. J. SUSMANN-GALANT. — Epilepsies d'origine génitale (*Schweizerische Med. Wochenschr.*, t. LV, n° 36, 3 septembre 1925).
111. J. GALUP. — L'arthritisme diathèse d'anaphylaxie (*P. M.*, 19 juin 1912, pp. 526-528).
112. — Le lymphatisme, diathèse d'anaphylaxie, immunité. Une conception générale des diathèses (*P. M.*, 19 avril 1913, pp. 313-317).
113. — Le facteur génital chez la femme dans les affections des voies respiratoires inférieures (*Semaine gynécologique*, n° 12, 25 mars 1913, pp. 96-98).
114. — Les phénomènes de choc et la thérapeutique hydro-minérale de l'asthme (In « L'Asthme et sa cure hydro-minérale », pp. 5-23, Paris, *l'Expansion scient. Fr.*, 1922).
115. — Du déséquilibre vago-sympathique dans l'asthme (*Soc. d'Hydrol. Méd. de Paris*, séance du 6 mars 1923. *Annales*, t. LXIV, pp. 248-288).
116. — Remarques sur le réflexe oculo-cardiaque. Application de sa recherche à l'étude des états respiratoires chroniques et de leur cure hydro-minérale (*Soc. d'Hydrologie de Paris*, séances du 17 mars 1924 et du 16 février 1925).
117. — Du mode d'action des cures thermales dans l'asthme et de leur position actuelle dans la thérapeutique générale de cet état (*Soc. d'Hydrol. Méd. de Paris*, séance du 4 janvier 1926).
118. GARNER, GOODALL et CONN. — Relations of the thyroid gland and the sexual organ (*Surg. Gynecol. and Obst.*, mai 1911).
119. M. GARNIER. — Les relations fonctionnelles de la thyroïde avec les autres glandes à sécrétion interne (*Journal Médical Français*, novembre 1921, pp. 450-457).

120. — Sur les notions d'insuffisance et de suractivité glandulaires en physiologie pathologique (*Presse Médicale*, 20 janvier 1926, pp. 81-83).
121. L. GARRELON, D. SANTENOISE, J. TINEL. — Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxication (*Presse Médicale*, n° 28, 7 avril 1923, pp. 323-325).
122. GARRELON et SANTENOISE. — Appareil thyroïdien, pneumogastrique et choc peptonique (C. R. Soc. Biol., 1924, n° 15, p. 1150).
123. — A propos de l'influence du vague et de l'appareil thyroïdien sur la sensibilisation au choc peptonique (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, pp. 598-599).
124. — Atropine, sécrétion thyroïdienne et choc peptonique (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 31, pp. 1096-1097).
125. L. GARRELON, D. SANTENOISE et A. LEGRAND. — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité pneumo-gastrique (note préliminaire) (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 33, pp. 1233-1235).
126. GARRELON et SANTENOISE. — Choc peptonique et tonus parasympathique (*P. M.*, 24 février 1926, pp. 243-246).
127. W. GARRETSON. — The interrelations of the endocrines and the vegetative nervous system (*New-York Medical Journal*, 15 mars 1922, pp. 344-347).
128. F. DE GASPERI. — Suggi di anafilassi per via digerente con albume d'uovo colio d'oliva grezzo nella cavia normale e stiroidata (*Soc. Toscana di Sc. naturali. Memorie*, t. XXXVI, 1925).
129. G. GAUTHIER. — L'opothérapie thyroïdienne (thyroïde, parathyroïdes, hypophyse) (Paris, Baillière, 1913, 2^e éd., 476 p.).
130. L.-P. GÉRARD. — Sur les causes de l'asthme (*Thèse*, Paris, 1904, n° 77, 35 p.).
131. GIUFFRÉ. — Asma bronchiale (*Riforma Medica*, 20 novembre 1920).
132. F. GLASER. — Les variations de la teneur en chaux dans le sérum sanguin au cours des névroses fonctionnelles (*Medizinische Klinik*, t. XX, n° 36, 7 septembre 1924).

133. E. GLEY. — Quatre leçons sur les sécrétions internes (Paris, Baillière et Fils, 1921, 160 p.).
134. — Les sécrétions internes (Paris, Baillière et Fils, 1921, 88 p.).
135. M.-B. GORDON. — The incidence of syphilis in hypothyroidism and myxedema in children (*New-York Medical Journal*, 15 mars 1922, pp. 350-352).
136. H. GOUGEROT et Ed. PEYRE. — Hypo-épinéphrie et dysinsulinisme. Nouveau syndrome pluriglandulaire (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, n° 33, pp. 1202-1203).
137. V.-H. DE GOUVEIA. — Coriza espasmodico. Suas relações com a asma (*Thèse*, Coïmbre, 1925).
138. GROEDEL. — Ein Beitrag zur Fernwirkung der Röntgenstrahlen speziell auf endokrinen Drüsen (*Strahlentherapie*, t. X, 1910, p. 1047).
139. M. GUICHARD. — Quelques considérations sur les différentes variétés cliniques de l'asthme. Un mot de leur traitement (*Thèse*, Paris, 1922, 63 p.).
140. A.-C. GUILLAUME et H. LAGRANGE. — Glaucome, menstruation, perturbation de l'équilibre organo-végétatif et endocrinien (*Soc. d'Ophtalmologie de Paris*, 19 juillet 1924).
141. A.-C. GUILLAUME. — Vagotonies, sympathicotones et neurotonies (Paris, Masson, 1925, 281 p.).
142. A.-C. GUILLAUME et GODEL. — Sur la crise cataméniale (*C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 1924, pp. 666-667).
143. E. VON GRAFF. — Schilddrüse und Geschlechtsorganen (*Archiv. f. Gynäkol.*, 1914, t. CII, p. 1).
144. F. GRIVET. — Sur l'asthme bronchique infantile (enquête étiologique, étude clinique) (*Thèse*, Lyon, 1925).
145. HAJOS. — Beiträge zur Therapie des Asthma bronchiale (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 9 avril 1925).
146. HALPHEN. — Les phénomènes sympathiques en rhinologie (Syndrome sphéno-spaltin) (Rapport au Congrès français d'Oto-rhino-laryngologie, 1925).
147. H.-R. HARROWER. — Anaphylaxis and the endocrines (*New-York Medical Journal*, 15 mars 1922, pp. 348-349).

149. HEITZ et STEVENIN. — La mesure du métabolisme basal chez les basedowiens soumis à la balnéation carbon gazeuse (*Soc. d'Hydrol. Méd. de Paris*, séance du 19 février 1923. *Annales*, t. LXIV, pp. 223-230).
150. HENRY J.-R. — Théories de la menstruation (*Gynécologie et Obstétrique*, 1923).
- 150 bis. A.-E. HODGSON. — The administration of Thyroid gland substance upon serum rash and serum sickness in diphtheria (*Lancet*, 11 février 1910, p. 373).
151. HEPWORTH W.-G. — Primary asthma in a pregnant multipara (*Canad. Med. Ass. J.*, 1917, t. VII, p. 1097).
152. HERNU Paul. — Asthme et syphilis (*Thèse*, Paris, 1922, 47 p.).
153. HERRINGS. — Influence of thyroïd on functions of suprarenals (*Endocrinology*, t. VII, 1920, n° 4, p. 577).
154. HERTOEGHE. — Nouvelles recherches sur les arrêts de croissance et l'infantilisme (*B. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 30 octobre 1897).
155. HEYMANN. — Le traitement thyroïdien dans l'asthme des foins (*Berliner Klin. Wochenschr.*, 1907, n° 13).
156. HOARAN Th. — L'épilepsie et la vie génitale chez la femme (*Thèse*, Lyon, 1922-1923).
157. HOFBAUER. — Das Asthma beim Morbus Basedow ii, ein Beitrag zur Lehre vom Kropfasthma (*Med. Blätt.*, 1903, t. XXVI, 491-493).
158. — Zur Pathogenese des Kropfasthmas (*Med. Blätt.*, 1907, t. XXX, 157).
159. — The effect of asthma upon menstruation (*Jahresk. f. artz. Fortb.*, t. XVI, feb. 1925, p. 24).
160. R. HOFFMANN. — Anaphylaxie und interne Sekretion (*Berliner Klin. Wochenschr.*, 17 octobre 1910).
161. HOLLENDER et COTTLE. — Basis for actinotherapy in hay fever and asthma (*Journal of Radiol.*, févr. 1925, vol. VI, n° 2, pp. 41-51).
162. HOPMAN. — Guérison d'une maladie de Basedow par l'amélioration d'une affection nasale (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 15 octobre 1888, n° 42, p. 850).
163. B.-A. HOUSSAY. — Action antagoniste de l'adrénaline et des extraits hypophysaires sur les bronches (*P. M.*, 1918, pp. 513-514).

164. HOUSSAY et SORDELLI. — Formation d'anticorps chez les animaux éthyroïdés (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, p. 679).
165. B.-A. HOUSSAY et M.-A. MAGENTA. — Sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'égard de l'insuline (C. R. Soc. Biol., t. XCII, 1925, n° 10, pp. 822-824).
166. B.-A. HOUSSAY et A. CISNEROS. — Sensibilité des chiens éthyroïdés à l'égard de l'insuline (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 28, pp. 877-878).
167. — Le choc anaphylactique et peptonique chez les chiens éthyroïdés (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 28, pp. 886-887).
168. B.-A. HOUSSAY et MOLINELLI. — Anaphylaxie et décharge d'adrénaline (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, pp. 1638-1639).
169. B.-A. HOUSSAY. — Le rôle physiologique de l'adrénaline (P. M., n° 15, 1925, pp. 233-236).
170. — Influence des facteurs métaboliques, endocriniens et nerveux sur l'action de l'insuline (*La Semana Médica*, t. XXXII, n° 35, 27 août 1925).
171. G.-H. HOXIE et H.-T. MORRIS. — Un cas d'adrénalinisme chronique chez un asthmatique (*Endocrinology*, t. IV, n° 1, janvier 1920).
172. A.-F. HURST. — The suprarenals in asthma (*New-York Med. Journal*, 15 mars 1922, pp. 347-348).
173. V. HUTINEL. — Le terrain hérédosyphilitique (Paris, Masson, 1926, 455 p., pp. 223 et 380 et sq.).
174. G. ICHOK. — La sous-alimentation et les glandes à sécrétion interne (*Presse Méd.*, 1925, t. II, pp. 1525-1527).
175. A.-L. Mc ILROY. — The ovum as an internal secretory organ (*New-York Med. Journal*, 5 avril 1922, pp. 404-406).
176. B. IRKOVITCH. — Etude critique sur le traitement de l'épilepsie par la castration (*Thèse*, Lyon, 1924, n° 218).
177. W.-H. JANSÉN. — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, t. CXLV, fasc. 3 et 4, octobre 1924).
178. H. JANUSCHKE. — Asthma bronchiale (*Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, t. XIV, 1915, pp. 231-287).

179. Mlle M. JAVOUHEY. — L'action de l'adrénaline dans les dyspnées (*Thèse*, Paris, 1923, 112 p.).
180. JOAL. — Asthme et polypes du nez (*Arch. de Médecine*, 1882, t. 149, pp. 440 et 535).
181. — De certains phénomènes de la ménopause d'origine génito-nasale (Congrès int. d'Otologie et de Laryngologie, Paris, 16-21 septembre 1889).
182. E. JUSTER. — Le facteur sympathique de la crise nitritoïde, crise vagotonique (*Paris Médical*, t. XIII, n° 32, 111 août 1923).
183. JUSTER et BALALIAN. --- Du mécanisme physiopathologique de la crise nitritoïde (*Revue de Médecine*, t. X, 1923, n° 6).
184. D.-M. KAPLAN. — Endocrine Interactions (*New-York Medical Journal*, 15 mars 1922, pp. 321-325).
185. KEPINOW. — Sur l'action synergique de l'extrait hypophysaire et de l'adrénaline (*Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.*, t. LXVII, 1912, 3).
186. — Surrenales et anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, pp. 327-329).
187. — Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés nourris avec de la thyroïde (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, p. 409).
188. — Contribution à la question du rôle de la glande thyroïde dans le phénomène d'anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, p. 494).
189. — Glande thyroïde et anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVIII, 1923, p. 846).
190. KEPINOW et LANZENBERG. — Glande thyroïde et anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVI, 1922, n° 16, et t. LXXXVII, n° 23, 25 et 26).
191. W. KERPPOLA. — L'état de la pression artérielle et l'hypersensibilité vaso-motrice dans l'asthme (*Acta Medica Scandinavica*, t. LXII, nos 1 et 2, 1^{er} avril 1925).
192. KOPACZEWSKI. — L'anaphylaxie (*Annales de Médecine*, 1920).
193. — Anaphylaxie et intoxication (*Gazette des Hôp.*, t. XCVI, n° 3, 9-11 février 1923).

194. J. KREIS. — Recherches cliniques sur le tonus du sympathique et du parasympathique en relation avec des troubles de la menstruation, en particulier de l'aménorrhée (*Gynécol. et Obstétrique*, t. V, 1922, pp. 543-589).
195. E. KYLIN. — Recherches sur la teneur en calcium du sérum sanguin dans certaines névroses du système végétatif (*Acta Med Scandinavica*, t. LXI, n^{os} 4 et 5, 3 janvier 1925).
196. M. LAEMMER. — Action de l'ovaire sur la thyroïde dans la maladie de Basedow (rôle du syst. sympathique) (*Soc. de Thérapeutique*, 14 octobre 1925).
197. LAFONT H. — Contribution à l'étude pathogénique des crises nitritoïdes (leurs rapports avec les troubles endocriniens) (*Thèse*, Paris, 1923, 48 p.).
198. H. LAGRANGE. — Glaucome et troubles endocriniens (*P. M.*, 5 avril 1924, pp. 300-303).
199. LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique. Essai d'anatomo-physiopathologie clinique (Paris, Alcan, 1080 p.).
200. LAIGNEL-LAVASTINE et LARGEAU. — Précisions techniques sur le réflexe oculo-cardiaque (C. R. de la *Soc. de Biologie*, t. XCIII, 1925, pp. 1594-1596).
201. A. LANARI. — Accès d'asthme consécutifs à l'action du principe actif hypophysaire (*Argentina Medica*, 1913, n^o 36, p. 710).
202. LANCEREUX et PAULESCO. — Académie de Médecine, 3 janvier 1898.
- 203 W. LANGRDN-BROWN: — The position of the thyroid gland in the endocrine system (*Brit. Med. Journal*, janvier 1922, pp. 85-88).
204. L. LANGERON. — Pathogénie et traitement de l'accès d'asthme (*Clinique et Laboratoire*, 1925, n^o 2, pp. 21-33).
205. — La crise hémoclasique (*Revue critique*), (*Pratique Méd. Fr.*, septembre 1925 (B), pp. 393-401).
- 206 — Les phénomènes de choc (*Revue critique, clinique et expérimentale*) (*Gaz. des Hôp.*, n^{os} 1 et 3, 1926).

- 207 — L'exploration pharmacologique du système nerveux végétatif. Techniques et résultats généraux (*Journal de Méd. de Lyon*, n° 145, 20 janvier 1926, pp. 49-60).
208. G. LAROCHE. — Opothérapie endocrinienne (Paris, Masson, édit., 1925, 256 p.).
209. LE NOIR et JACQUELIN. — « Asthme » (In *Nouveau Traité de Médecine et de Thérap.*, fasc. XXIX, 2^e édit., 1926, pp. 413-453).
210. LÉOPOLD-LÉVI et H. DE ROTHSCHILD. — Etudes sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse (Paris, Doin, 1908, 366 p.).
211. — Nouvelles études sur la physiopathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines (2^e série) (C. Doin fils, 1911, Paris).
212. — Asthme endocrinique (*Revue d'Hygiène et de Méd. infantiles*, 1910, t. IX, pp. 393-459).
213. LÉOPOLD-LÉVI. — Insuffisance thyroïdienne et fonctions hépatiques (C. R. Soc. Biol., t. LXX, 1911, pp. 996-998).
214. — Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien (*Arch. générales de Méd.*, 1912, pp. 217-225).
215. — Corps thyroïde et appareil génital de la femme (*B. M. de la Soc. de Méd. de Paris*, 1912, pp. 81-107).
216. — Neuro-arthritisme thyroïdien et anaphylaxie (*Répert. de Méd. internat.*, n° 21, sept. 1912).
217. — Migraine ovarienne (C. R. Soc. Biol., t. LXXII, 1912, pp. 233-235).
218. — Effets rapides et non thérapeutiques du traitement thyroïdien (C. R. Soc. Biol., 1912, n° 73, pp. 644-649).
219. — Cures thermales et glandes endocrines (*B. M. de la Soc. de Méd. de Paris*, séance du 12 mars 1920, pp. 96-101).
220. — Anaphylaxie, colloïdoclasie, corps thyroïde (C. R. Soc. Biol., t. LXXXVII, 1922, pp. 1083-1084).
221. — Opothérapie endocrinienne (Paris, Livre de France, 1922, 158 p.).
222. LEREDDE. — Syphilis et corps thyroïde (*Concours Médical*, 11 décembre 1921, p. 3349).

- 223 — Syphilis et affections de l'appareil respiratoire, syphilis et tuberculose (*Le Concours Médical*, t. XLV, n° 2, 14 janvier 1923).
224. J. LERMOYEZ. — Les phénomènes de choc dans le coryza spasmodique (*Thèse*, Paris, 1922, n° 390, 108 p.).
225. LESNÉ et TURPIN. — La spasmophilie ; acquisitions récentes, cliniques et physiopathogéniques (*P. M.*, n° 1, 1926, pp. 1-4).
226. LESNÉ et MARQUÉZY. — Asthme infantile. Etiologie et traitement (*J. de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 février 1926, pp. 84-94).
227. E. LEURET et J. CAUSSIMON. — Les fièvres menstruelles dans la tuberculose pulmonaire (*Rev. de la Tuberculose*, t. VI, n° 6, décembre 1925, pp. 689-748).
228. LEY. — Accès d'asthme d'origine hypo-thyroïdienne (*Journal de Neurologie*, Bruxelles, 1901, n° 9, p. 168).
229. LIAN et CATHALA. — L'hypertonie pneumogastrique dans l'asthme (*Paris Médical*, 20 juillet 1920).
230. C. LIAN. — L'asthme, syndrome d'hypertonie pneumogastrique dont le traitement de choix est la belladone (*P. M.*, 17 décembre 1921, p. 997).
231. L. LORTAT-JACOB. — Le rôle auxiliaire des glandes à sécrétion interne, dans les traitements de désensibilisation en dermatologie (*Le Progrès Médical*, 5 décembre 1925, n° 50).
232. M. LUCIEN, J. PARISOT, G. RICHARD. — Traité d'endocrinologie. La thyroïde (Paris, G. Doin, 1925).
233. A. LUMIÈRE et H. COUTURIER. — Grossesse et phénomènes de choc anaphylactique (*C. R. Acad. des Sciences*, 21 mars 1921, p. 772).
234. — Résistance des femelles en gestation et chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes (*C. R. Acad. des Sciences*, 13 février 1922).
235. G. MACCIOTTA. — Action de l'adrénaline, de l'hypophysine et de la thyroïdine sur la réaction du sang chez les enfants (*La Pediatria*, t. XXXII, fasc. 12, 15 juin 1924).

236. MAGNIEL et SERAJEA. — Arythmie complète à forme paroxystique, en rapport avec des phénomènes d'hémoclasie digestive, d'origine endocrinienne (*Paris Médical*, 10 mai 1924, pp. 443-445).
237. MAGNIEL. — Crises d'asthme et arythmie complète paroxystique (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, pp. 1559-1561).
238. E. MANOUSSAKIS. — Contribution à l'étude expérimentale des échanges calciques. Calcium et tuberculose (*Thèse*, Lyon, 1923-1924, 144 p.).
239. MANQUAT. — Traité élémentaire de thérapeutique (Paris, Baillière, 1903, 2 vol.).
240. MARANON. — Posicion de la endocrinologia en la medicina interna (Madrid, 1918).
241. — La edad critica ; estudio biologico y clinico (*Madrid, Ruiz Hermanos*, 2^e éd., 1924, 584 p.).
242. — Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale (*P. M.*, 12 décembre 1925, n° 101, pp. 1665-1667).
243. Mlle K. MARKOVITCH. — Des relations entre l'appareil nasal et la sphère génitale de la femme (Asthme génital) (*Thèse*, Paris, 1923, n° 225, 48 p.).
244. MIDDLEMISS J.-E. — A case of bronchial asthma associated with pregnancy treated by hypnotism (*Brit. Med. Journal*, 1914, t. I, p. 194).
245. MILETZKI. — La médication adrénalino-hypophysaire dans l'asthme pur et dans les affections dyspnéiques (*Thèse*, Paris, 1921).
246. P. MOCQUOT. — Les troubles de la ménopause artificielle et leur traitement par la saignée (*Bull. général de Thérapeutique*, t. CLXXVII, n° 1, 1926, pp. 1-5).
247. R. MONCORGÉ. — L'asthme, étiologie, pathogénie, traitement (Paris, Vigot, 4^e éd., 1924, 267 p.).
248. MOREIRA (M.-V. da S.). — Crise hémoclasique digestive et insuffisance hépatique (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, n° 37, pp. 1539-1541).
249. — Rôle de la thyroïde dans l'éclampsie (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, n° 37, pp. 1541-1543).

250. — Choc anaphylactique pour le sérum de cheval chez les cobayes pendant la puerpéralité et anaphylaxie intrautérine (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 37, pp. 1543-1545).
251. L. MORÉNAS. — Pathogénie de l'asthme bronchique (Revue critique) (*Lyon Médical*, 1924, t. CXXXIII, n°s 16, 17, 18).
252. MORTIER. — Contribution à l'étude de l'asthme. Sur un cas d'asthme ancien et récidivant guéri depuis cinq ans, après radiothérapie de la région cervico-thoracique (*Thèse*, Paris, 1922, 74 p.).
253. G. MOURIQUAND. — Les maladies dites arthritiques et les troubles endocriniens (*Paris Médical*, 1^{er} mai 1920, pp. 358-368).
254. — Dystrophies calciques (*Lyon Médical*, 2 août 1925, t. II, pp. 123-131).
255. G. MOURIQUAND, BERTOYE, CHARLEUX. — Spasmophilie et hérédo-syphilis (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 mars 1925, in *Lyon Médical* 2 août 1925, t. II, pp. 139-142).
256. G. MOURIQUAND. — L'enfant malade et la biologie (*Journ. de Méd. de Lyon*, 1926, n° 146, pp. 61-69).
257. MOURIQUAND et BERTOYE. — La spasmophilie (étude clinique et thérapeutique) (*Journal de Méd. de Lyon*, n° 147, 1926, pp. 85-92).
258. NATHAN. — Anaphylaxie alimentaire par insuffisance pancréatique (*Bulletin Médical*, 1920, pp. 59-60).
259. W. NEUMANN. — Anaphylaxis of thymic origin with status lymphaticus in a case of cholecystitis with jaundice (*New-York Medical Journ.*, 5 avril 1922, pp. 406-409).
260. NICOLAS. — Asthme et grossesse (*Rev. Méd. du Mont-Dore*, n° 1, avril 1906).
261. NICOLL. — A case of exophthalmie goitre in a girl ten years of age (*New-York Med. Rec.*, t. LXXV, 1909, p. 667).
262. NOVAK et HOLLENDER. — Influence of ultraviolet irradiation on calcium of blood serum in hyperesthetic rhinitis, hay-fever, and bronchial asthma (*Journ. of the Am. Med. Ass.*, vol. 81, décembre 1923, pp. 2003-2007).

263. Ad. OSWALD. — Des rapports entre la glande thyroïde et le système nerveux (*Revue française d'Endocrinologie*, t. II, n° 4, 1924, pp. 233-246).
264. V. PACHON. — Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines (Rapp. au XVII^e Congrès fr. de Médecine, 1923).
265. Ph. PAGNIEZ. — Conceptions actuelles sur la nature anaphylactique et le traitement de l'asthme (*Presse Médicale*, n° 7, 24 janvier 1920, pp. 65-67).
266. — Les phénomènes d'ordre anaphylactiques dans l'épilepsie (XV^e Congrès fr. de Médecine, Strasbourg, 1921, C. R., t. II, pp. 172-177).
267. PARHON et BALLIF. — Sur l'anaphylaxie des animaux éthymisés et thyroéoprives (C. R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXVIII, p. 544).
268. PARHON et Marie BRIESE. — Recherches histologiques sur l'action du calcium et du potassium sur les glandes endocrines (thyroïde, hypophyse) (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, n° 28, pp. 795-796).
269. PARHON et G. WERNER. — Association de la tétanie à la migraine ophtalmique (*B. M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 janvier 1926, n° 2, pp. 41-47).
270. J. PARISOT et G. RICHARD. — Les glandes endocrines. Leur valeur fonctionnelle (Paris, Doin, 1923, 247 p.).
271. G. PARTURIER. — Grossesse, chocs protéiniques et colique hépatique (*Revue de Médecine*, n° 7, 1925, pp. 614-629).
272. PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et GIROUD. .. Traitement de l'asthme, du coryza spasmodique et du rhume des foins par injections intradermiques d'une solution concentrée de peptone (*P. M.*, 1925, t. II, pp. 1649-1651).
274. L.-M. PAUTRIER. — Insuffisance surrénale et hérédosyphilis (*B. M. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, séance du 13 février 1925, n° 6, pp. 240-245).
275. PEHU. — L'antianaphylaxie (Rapport au XV^e Congrès franç. de Médecine, octobre 1921).

276. H. PEISER. — Les caractères du tempérament asthmatique et la place qui revient à l'asthme bronchique dans la classification nosologique (*Medizinische Klinik*, t. XXI, n^{os} 20 et 21, 15 et 22 mai 1925).
277. PENDE. — La secrezione interna nei rapporti con la clinica (XXII Congresso di Medicina interna, Rome, 27-30 novembre 1912. *La Riforma Medica*, p. 1393, 1912).
278. O. PENTAGNA. — Contribution à la pathogénie des syndromes endocriniens (*La Pediatria*, t. XXVIII, n^o 10, 15 mai 1920, in *P. M.*, 1920, p. 651).
279. PERCEPIED. — Du rôle de l'intoxication dans la causalité de l'asthme (*Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, 1909, pp. 374-384).
280. — L'asthme utéro-ovarien (*Soc. Médico-Chir. de Liège*, 12 mai 1910, in *P. M.*, 1910, p. 415).
281. PERRIN et RICHARD. — Tr. endocriniens et épilepsie tardive (*Rev. neurologique*, n^o 9, septembre 1919).
282. M. PERRIN et A. HANNS. — Rapports du sympathique et des glandes endocrines en pathologie (Rapp. au XVII^e Congrès fr. de Médecine, 1923).
283. PETZETAKIS. — A propos des injections intracardiaques d'adrénaline. Recherches sur l'action vagotrope de l'adrénaline en injections intraveineuses (*Presse Médicale*, n^o 6, 20 janvier 1926, pp. 84-88).
284. M. PIÉRY et M. MILHAUD. — Les eaux minérales radioactives (Paris, Doin, 1924, 456 p., pp. 199-219).
285. S. PINESS. — Etiology of bronchial asthma (*California state Journal of Medicine*, n^o 11, 1921, pp. 29-33).
286. — Modern aspects of the etiology and treatment of bronchial asthma (*Northwest Medical*, t. XXII, 1923, pp. 1-10).
287. G. PISTOCCHI. — Mechanism of anaphylaxis, influence of spleen kidneys and thyroid on the production of the anaphylactic attack (*Archivio per le Scienze Mediche*, 1921, n^{os} 3-4, pp. 91-124).
288. C. PÖHLMANN. — Radiothérapie de la rate dans l'asthme (*Münch. Medizinische Woch.*, t. LXXII, n^o 2, 3 janvier 1925).

289. H. POLLITZER et STOLZ. — Une méthode clinique pour la détermination de l'action de l'iode et sa valeur dans la pathologie et dans la thérapeutique de l'asthme bronchique (*Wiener Klin. Woch.*, t. XXXVIII, n° 17, 23 avril 1925 et n° 30, 23 juillet 1925).
290. R. PORAK. — Les syndromes endocriniens (Paris, Doin, 1924, 401 p.).
291. POTTINGER. — Physiologic basis for employment of calcium in treatment of asthmatic paroxysms (*California state Journal of Medicine*, juillet 1923, pp. 293-295).
292. POTTIER. — Traitement de la fièvre des foins par l'extrait de capsule surrénale (*Journal des Praticiens*, 1899, p. 584).
293. — La médication thyroïdienne dans l'asthme des foins (*Soc. Méd. de l'Elysée*, 3 mars 1907).
294. PRITZEL. — Zur Asthmabehandlung (*Deutsch Med. Wochenschr.*, 13 avril 1923, n° 15, pp. 478-479).
295. A. PULAWSKI. — Contribution à l'étude de la mort thy-mique (*Presse Méd.*, 26 mai 1920, n° 34, pp. 333-334).
296. RACKEMANN. — A clinical classification of asthma based upon a review of 648 cases (*Am Journal of Med. Sciences*, n° 6, décembre 1921, pp. 802-812).
297. E. RAPIN. — Les angioneuroses familiales (Etude pratique de Clinique et de Pathogénie) (*Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1907, nos 9, 10, 11, 12).
298. RAULOT-LAPOINTE. — Indications de la radiothérapie dans l'asthme (*La Médecine*, juin 1925, pp. 701-712).
299. P. RAVAUT. — Syphilis héréditaire et phénomènes de sensibilisation (*Presse Méd.*, n° 42, 26 mai 1923, pp. 473-477).
300. — Le terrain syphilitique. Son intervention fréquente dans la genèse de certaines affections dites diathésiques (Prurigo, eczéma, asthme, etc.) (*Monde Médical*, 1924, n° 641, pp. 167-186).
301. REBATTU, SÉDAILLAN et MOLLON. — A propos d'une centaine de cas d'épilepsie. Enquête étiologique : rôle des différents facteurs. Equivalents et auras. Rapports avec les glandes à sécrétion interne (*J. de Méd. de Lyon*, 1923, pp. 199-408).

302. REBILLARD P. — Le sympathique dans ses rapports avec le coryza spasmodique (*Thèse*, Paris, 1925, n° 214, 80 p.).
303. RECASENS. — *Ginecologia general* (Madrid, 1913).
304. REDLICH. — Dangers de la thérapeutique iodée dans la maladie de Basedow et dans les hyperthyroïdies (*Wiener Klin. Wochenschr.*, t. 38, n° 41, 8 octobre 1925).
305. RICALDONI. — Tolérance cardio-vasculaire à l'égard de l'adrénaline (*B. M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 18 décembre 1925).
- 305 bis. RIST et AMEUILLE. — Les injections intraveineuses de chlorure de calcium (*B. M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, p. 531).
306. RICHTER. — Sur l'emploi de l'insuline comme traitement de la maladie de Basedow (*Med. Klinik*, t. XXI, n° 39, 25 septembre 1925).
307. ROBIN et DALCHÉ. — Traitement médical des maladies des femmes (Paris, Vigot, 1912, 4^e éd., pp. 266 et 283).
308. R. ROBINSON. — Sur les rapports des glandes surrénales avec l'état de gravidité et sur l'efficacité de l'emploi de l'adrénaline dans les vomissements incoercibles (*Acad. des Sciences*, séance du 24 avril 1911).
309. M. ROCHETTE. — Cures thermales et glandes endocrines (*Thèse*, Lyon, 1920).
310. F. ROSE. — Le thymus et la maladie de Basedow (*Sem. Médicale*, 21 janvier 1914, n° 3, pp. 25-32).
312. ROSS. — Asthma and the radium menopause (*Brit. Med. Journal*, 7 janvier 1921, pp. 12-13).
313. C. ROUSY. — L'étude du métabolisme basal dans la maladie de Basedow (*Paris Méd.*, n° 40, 2 octobre 1920, p. 245).
314. J. ROUX. — De l'étiologie de l'asthme (*Thèse*, Paris, 1902, 110 p.).
315. SAJOUS. — *Internal secretions* (1907, t. II, p. 1708).
316. R. SALABERRY. — Pregnancy asthma (*Semana Medica*, 4 septembre 1919, n° 36, pp. 278-281).
317. SALIS-COHEN. — La substance surrénale dans le traitement de l'asthme (*Journal of the Am. Med. Ass.*, 12 mai 1900).

318. H.-A. SALVESEN. — Etude sur la physiologie des parathyroïdes (*Acta Medica Scandinavica*, 6^e suppl., 1923).
319. D. SANTENOISE et H. CODET. — Le réflexe solaire dans la pratique (*Le Progrès Médical*, t. XLI, n° 22, 31 mai 1924).
320. SAVINI (E. et Th.). — Thyroïde et anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., 1915, n° 78, p. 1198).
321. — Traitement thyroïdien de l'anaphylaxie alimentaire (C. R. Soc. Biol. t. LXXXIX, 1923, p. 354).
322. E.-S. SCHAFER. — Les glandes à sécrétion interne (Paris, Doin, 2^e éd., 1921, 212 p.).
323. SCHLIACK. — Prophylaxie et traitement de l'asthme essentiel et de l'asthme des foins par le chlorure de calcium à hautes doses (*Münch. Med. Wochenschr.*, t. LXX, n° 13, 30 mars 1923).
324. A. SCHNEIDER. — La genèse et le traitement de l'asthme (*Zentralbl. f. innere Medizin*, n° 19, 9 mai 1925).
325. E. SCHUMANN. — La syphilis des glandes endocrines (*Paris Médical*, 29 mai 1920, pp. 442-446).
326. J. SEDILLOT. — Un cas d'asthme anaphylactique guéri par le traitement de désintoxication (*B. M. de la Soc. de Méd. de Paris*, 1925, pp. 390-396).
327. — L'asthme, uricémie respiratoire spasmodique, d'origine hépatique (Paris, Arnette, 1926, 320 p.).
328. — Crise d'asthme (?) quatre piqûres d'adrénaline. Urémie mortelle (*B. M. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 5, 1926, pp. 162-167).
330. G. SEE. — Article « Asthme » (In *Nouv. Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques*, Jaccoud, 1865, pp. 583-740).
331. SEGARD. — *Revue de Médecine*, 1921, n°s 9-10.
332. SEIFERT. — Kritische Studien zur Lehre von Zusammenhang zwischen Nase und Geschlechtsorganen (*Zeitschr. f. Lar. Rhin. u. ihre Grenzgeb.*, 1912, t. V, p. 431).
333. E. SERGENT. — La débilité surrénale et les accidents dus au dioxyamidoarsénobenzol (*B. M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 février 1914).

334. — Les grands syndromes respiratoires. L'asthme. (Paris, Doin, 1924, t. I, pp. 47-166).
335. — Relations pathogéniques du myxœdème fruste de l'adulte avec l'insuffisance ovarienne ou testiculaire (*Revue franç. d'Endocrinologie*, t. III, n° 3, juin 1925).
336. A. SÉZARY. — Les symptômes endocriniens communs (*Presse Méd.*, n° 33, 13 décembre 1922, pp. 1075-1076).
337. SIEGLER. — La calcémie dans quelques états pathologiques (C. R. Soc. Biol., t. XCIII, 1925, p. 1615).
338. P. SIMONIN et L. FERNIER. — Sensibilisation, anaphylaxie et gestation chez la lapine (C. R. Soc. Biol., t. XCII, 1925, n° 18, pp. 1449-1450).
339. L. SOMERS. — Traitement de la fièvre des foin par l'extrait surrénal (*Philad. Med. Journ.*, 8 décembre 1900).
340. C. SONNE. — Recherches sur le diamètre relatif des bronchioles lorsque varie l'expansion des poumons, à propos de la pathogénie de l'asthme (*Acta Medica Scandinavica*, t. LVIII, n°s 4 et 5, septembre 1923).
341. R. SONNENSCHNIG et S.-T. PEARLMANN. — Le calcium et les parathyroïdes dans leurs rapports avec le coryza spasmodique (*Journ. of the Am. Med. Ass.*, t. 83, n° 25, 20 décembre 1924).
342. H. STEVENIN et H. JANET. — Le métabolisme basal (Revue critique) (*Annales de Médecine*, 1923, t. I, pp. 459-489).
343. STROMINGER et BIRMAM-BERA. — Quelques considérations sur l'asthme génital (*Journal d'Urologie méd. et chir.*, t. XVII, 1924, pp. 472-474).
344. W. STORM VAN LEEUWEN et ZEYDNER. — On the occurrence of a toxic substance in the blood in cases of asthma, urticaria, epilepsy and migraine (*Brit. Journ. of exp. path.*, vol. 3, 1922, pp. 282-287).
345. W. STORM VAN LEEUWEN. — Etiologie thérapeutique de l'asthme et des maladies connexes (urticaire, œdème, de Quincke, migraine, etc.) (*J. de Physiol. et de Pathol. générale*, t. XXIII, n° 1, 1925, pp. 57-69).
346. H. SWIECICKI. — La maladie de Basedow et les capsules surrénales (*P. M.*, 20 août 1921, pp. 664-666).

347. A. TILMANT. — Des relations du goitre exophtalmique avec l'insuffisance ovarienne (*P. M.*, 27 mars 1919, p. 164).
348. TINEL et SANTENOISE. — Vagosympathique et choc anaphylactique (*J. Méd. Français*, mars 1922, p. 106).
349. L. TIXIER. — Formes cliniques, diagnostic et traitement de l'asthme infantile (*Monde Méd.*, 1925, pp. 886-904).
350. C.-M. TORRES. — Les altérations de la structure du corps thyroïde et l'alimentation (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, n° 21, pp. 135-137).
351. A. TROUSSEAU. — *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1861, t. I, pp. 515-545).
352. TUFFIER et MAUTÉ. — Les accidents de la ménopause artificielle. Essai de pathogénie (*P. M.*, 1912, pp. 981-983).
353. TUFFIER. — Etude chirurgicale sur 230 greffes ovariennes (*B. M. Acad. de Médecine*, 1921).
354. H. VIGNES. — Action de la thyroïde, des surrénales et de l'hypophyse pendant la grossesse (*Gaz. Méd. du Centre*, 15 avril 1925, p. 243).
355. — La théorie anaphylactique de la menstruation (*P. M.*, 27 janvier 1926, n° 8, pp. 119-120).
356. V.-A. VOINOV. — L'asthme bronchique et le rôle du calcium dans son traitement (*Vratchebnoïé Delo.*, t. VII, nos 18-19, 15 septembre 1924).
357. L. WALDMANN. — Epilepsie et médication thyroïdienne (*Thèse*, Lyon, 1909).
358. H. DE WAELE. — Glandes endocrines et anaphylaxie (*Arch. Int. de Physiologie*, t. XXI, 1923, pp. 204-214).
- 358 bis. C.-P. WALDORP. — Rapports entre le M. B., la calcémie et l'excitabilité du système nerveux végétatif dans l'acromégalie (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, 1926, n° 7, p. 492).
359. C.-P. WALDORP et R.-A. TREILLES. — Calcémie et glycémie dans les maladies de la thyroïde avec augmentation du M. B. (*C. R. Soc. Biologie*, t. XCIV, 1926, n° 7, pp. 488-489).
360. I.-Ch. WALKER. — A clinical study of 400 patients with bronchial asthma (*Boston Med. and Surg. Journal*, 1918, t. CLXXIX, p. 288).

361. J. WATRIN. — La phase folliculaire influence-t-elle l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales (C. R. Soc. Biol., t. XCII, 1925, n° 18, pp. 1481-1482).
362. WEILLE H.-A. — Les syndromes endocriniens et l'opothérapie chez l'enfant (*Thèse*, Toulouse, 1920).
363. Fr. WERTZ. — Considérations sur l'étiologie de l'asthme (*Thèse*, Paris, 1911, n° 106, 74 p.).
364. F. WIDAL, LERMOYEZ, P. ABRAMI, Et. BRISSAUD, Ed. JOLTRAIN. — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale (*La Presse Médicale*, 11 juillet 1914, n° 55, pp. 525-527).
365. WIDAL, ABRAMI, PASTEUR, VALLÉRY-RADOT. — L'anti-anaphylaxie (Rapport au XV^e Congrès français de Méd., octobre 1921).
366. F. WIDAL, P. ABRAMI, J. LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie (*P. M.*, 4 mars 1922, n° 18, pp. 189-195).
367. WIDAL, ABRAMI, DE GENNES. — Colloïdoclasie et glandes endocrines. Asthme et troubles thyro-ovariens (*Presse Médicale*, 1922, t. I, pp. 385-388).
368. WIDAL et ABRAMI. — Asthme et hyperthyroïdisme. Traitement par la radiothérapie de la glande thyroïde (*Presse Médicale*, 1924, t. I, pp. 473-476).
369. C.-M. WILHELMJ. — Un cas d'hétéro-activité de l'hypophyse avec hyperthyroïdie (*Endocrinology*, t. VIII, n° 4, juillet 1924).
370. LUCY WILLS. — Le taux du calcium et des phosphates inorganiques dans le sang, chez les enfants présentant un syndrome d'hypotonicité musculaire (*British Med. Journal*, n° 3346, 14 février 1925).
371. WOLFSOHN. — Thyreosis und anaphylaxie (*Deut. Med. Wochenschr.*, 1912).
372. J.-B. YOUMANS et L.-W. WARFIELD. — Liver injury in thyrotoxicosis as evidenced by decreased functional efficiency (*Arch. of. Int. Medicine*, t. XXXVII, 1926, pp. 1-18).
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.....	9
Introduction.....	15
Première Partie.— Etude Clinique.....	29
Chapitre Premier.— Asthme et thyroïde ...	31
Chapitre II.— Asthme et sphère génitale féminine.....	69
Chapitre III.— Asthme et Surrénales.....	99
Chapitre IV.— Asthme et parathyroïdes	111
Chapitre V.— Asthme et sphère génitale de l'homme.....	115
Chapitre VI.— Asthme et Hypophyse.....	121
Chapitre VII.— Thymus, rate, pancréas et Asthme	131
Conclusions. Données générales sur l'Asthme endocrinien	139
Deuxième Partie.— Recherches expérimentales..	147
Troisième Partie — Indications thérapeutiques..	163
Quatrième Partie.— Observations	217
Conclusions.....	255
Bibliographie.....	261



